85-3198/

CONSEIL NATIONAL DE RECHERCHES DU CANADA

COMITÉ ASSOCIÉ DU CNRC SUR LES CRITÈRES SCIENTIFIQUES
CONCERNANT L'ÉTAT DE L'ENVIRONNEMENT

ÉVALUATION DES PRINCIPALES ÉTUDES DE LABORATOIRE SUR LA TOXICITÉ DU FÉNITROTHION POUR LES MAMMIFÈRES ET LES OISEAUX RÉALISÉE À LA SUITE DE "L'AFFAIRE IBT"

par

P.B. Curry, M.F. Mitchell et J.R. Roberts

Sous-comité des pesticides et des
produits organiques industriels

Publication CNRC nº 22493

du

Secrétariat de l'environnement

Droits de la Couronne réservés

1984

En vente, moyennant commandes prépayées,
au:

Service des publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Canada K1A 0R6

Prix: 5,00 $

Le Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement a été créé par le Conseil national de recherches du Canada en réponse à un mandat du gouvernement fédéral visant à élaborer des directives scientifiques pour définir la qualité de l'environnement. Ce Comité s'intéresse strictement aux critères scientifiques, les normes de pollution et les objectifs étant la responsabilité des autorités de réglementation et étant établis dans le but de lutter contre la pollution. Ces normes et objectifs sont d'abord basés sur des critères scientifiques, mais ils tiennent compte également de l'impact socio-économique optimal des mesures proposées ainsi que de l'état de la technologie existante.

Le programme du Comité associé comprend l'évaluation des données disponibles relatives à la probabilité des effets de produits de contamination sur les organismes récepteurs, ainsi que l'appréciation des principes fondamentaux et des connaissances scientifiques qui y sont apparentés. On s'intéresse surtout aux produits de contamination et aux organismes récepteurs (et leurs interactions) qui sont importants pour notre pays, car les évaluations faites dans d'autres pays ou dans d'autres régions ne s'avèrent pas toujours pertinentes pour le Canada.

Les membres du Comité associé, de ses Sous-comités et de ses Groupes d'experts siègent à titre volontaire et sont choisis suivant leur compétence individuelle et leur expérience applicable, tout en tenant compte de l'équilibre qu'il faut conserver entre tous les secteurs au Canada. La responsabilité de la qualité des documents d'étude appartient au Comité associé. Chaque rapport est soigneusement revu suivant une méthode comprenant des étapes multiples, méthode qui a été établie et qui est contrôlée par le Conseil national de recherches du Canada, afin de conserver l'objectivité dans la présentation de connaissances scientifiques, la publication et la diffusion d'un rapport n'étant effectuées qu'après révision complète.

Nous invitons les intéressés à émettre des commentaires sur les documents du Comité associé, commentaires qui seront ensuite soigneusement revus par des Groupes d'experts. On envisage la révision périodique de ces critères scientifiques au fur et à mesure des nouvelles connaissances.

Tous les ouvrages publiés par le Comité associé le sont en français et en anglais.

MANDAT DU SOUS-COMITE DES PESTICIDES ET PRODUITS CHIMIQUES ORGANIQUES INDUSTRIELS

(1) Rédaction de rapports critiques faisant l'appréciation et la collation des diverses relations de cause à effet, permettant l'estimation de produits chimiques organiques de synthèse au Canada. Ces documents établiront des critères servant à évaluer les modes d'utilisation présents et futurs; et

(2) Identification des lacunes dans les critères disponibles et préparation de recommandations pour la recherche future dans ces domaines.

Pour remplir ce mandat, le Sous-comité a dressé une liste d'un certain nombre de composés prioritaires qui feront l'objet d'études. De vastes rapports mettront en perspective les observations diverses et quelque peu obscures dont fait état la littérature. Les documents comprennent des comptes rendus qui résument les critères disponibles et la recherche nécessaire. Ils contiennent également les données sur lesquelles est basée la vue d'ensemble.

Le mandat du Sous-comité ne comprend ni l'élaboration d'objectifs et de normes, ni le développement d'évaluations des risques, ni l'établissement de modes d'emploi homologués au Canada. Le Sous-comité ne tient nullement compte des aspects techniques, économiques, esthétiques, juridiques ou politiques, mais s'intéresse uniquement à l'information scientifique et aux critères environnementaux. Les documents constituent l'un des éléments nécessaires à la considération et à l'évaluation des risques. D'autres organismes, tant fédéraux que provinciaux, ont la responsabilité de décider des usages des produits chimiques organiques de synthèse au Canada et il leur appartient de trouver un juste milieu entre les risques et les avantages associés à l'emploi de ces produits dans notre société.

Veuillez adresser toutes demandes de renseignements concernant les activités du Sous-comité au: Secrétariat de l'environnement du Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Canada).

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier D. Clegg de Santé et Bien-être social Canada du temps et des efforts qu'il a consacrés à l'élaboration du présent document. Nous voudrions aussi adresser nos remerciements à Earl Maser, à Margaret Robinson et à Gordon Copp qui ont participé à la rédaction, ainsi qu'à Kathy O'Connor et à Mary Legault qui ont dactylographié ce texte.

TABLE DES MATIÈRES

		PAGE
LISTE DES TABLEAUX		8
LISTE DES ANNEXES		9
ABRÉVIATIONS		10
1.0	CRITIQUE ET RECOMMANDATIONS	11
2.0	PRÉSENTATION DE "L'AFFAIRE IBT"	19
3.0	RÔLE D'IBT DANS L'ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ DU FÉNITROTHION POUR LES MAMMIFÈRES ET LES OISEAUX	21
3.1	Introduction	21
3.2	Validité des études d'IBT	21
4.0	MANIFESTATIONS TOXICOLOGIQUES DU FÉNITROTHION	25
4.1	Toxicité aiguë	26
4.1.1	Toxicité aiguë dans les études portant sur l'alimentation	26
4.1.2	Études sur la toxicité aiguë cutanée et oculaire	30
4.1.3	Études sur la toxicité aiguë par inhalation	31
4.1.4	Potentialisation de la toxicité aiguë	35
4.2	Toxicité subaiguë et chronique	35
4.2.1	Toxicité subaiguë	36
4.2.1.1	Toxicité subaiguë dans les études sur l'alimentation	36
4.2.1.2	Toxicité subaiguë dans les études sur l'inhalation	38
4.2.2	Toxicité chronique	38
4.3	Neurotoxicologie	39
4.3.1	Neurotoxicité retardée	43
4.4	Reproduction et pouvoir tératogène	44
4.5	Pouvoir mutagène	44
RÉFÉRENCES		105

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU		PAGE
1-1	Problèmes qui n'ont pas été réétudiés dans la présente monographie mais qui figurent dans les documents les plus récents publiés par le CNRC au sujet du fénitrothion.	12
1-2	Nouvel état des conclusions et recommandations tirées des monographies antérieures sur le fénitrothion	13
3-1	Études invalides d'IBT sur le fénitrothion	22
4-1	Toxicité aiguë du fénitrothion	27
4-2	Résumé de la toxicité aiguë du fénitrothion technique et de certains de ses métabolites	28
4-3	Études sur l'inhalation de quatre préparations de fénitrothion pendant quatre heures par des rats	33
4-4	Résumé des concentrations sans effet apparent et des concentrations-seuils tirées des études sur la toxicité subaiguë du fénitrothion	37
4-5	Résumé des concentrations sans effet apparent et des concentrations-seuils tirées des études sur la toxicité chronique du fénitrothion	40
4-6	Résumé des concentrations sans effet apparent et des concentrations-seuils tirées des études sur la neurotoxicité du fénitrothion	41
4-7	Résumé des concentrations sans effet apparent et des concentrations-seuils tirées des études sur les effets du fénitrothion sur la reproduction	45
4-8	Résumé des études sur le pouvoir mutagène du fénitrothion	47

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE		PAGE
I.0	Avis concernant les rapports de ce Sous-comité qui contiennent des données provenant de Industrial Biotest Laboratories	48
II.0	Résumé des études toxicologiques sur le fénitrothion	49
II.1	Résumé des études sur les effets aigus du fénitrothion présent dans la nourriture	50
II.2	Résumé des études sur la toxicité aiguë cutanée et oculaire du fénitrothion	56
II.3	Résumé des études sur la potentialisation aiguë du fénitrothion	61
II.4	Résumé des études sur les effets subaigus du fénitrothion présent dans la nourriture	62
II.5	Résumé des études sur l'inhalation du fénitrothion	66
II.6	Résumé des études sur l'absorption chronique de fénitrothion dans la nourriture	73
II.7	Résumé des études neurotoxicologiques sur le fénitrothion	77
II.8	Résumé des études sur les effets du fénitrothion sur la reproduction et la tératogenèse	81
II.9	Résumé des études sur le pouvoir mutagène du fénitrothion	83
III.0	Sommaire commercial des directives concernant les exigences relatives aux données toxicologiques sur les pesticides	87
IV.0	Résumé des évaluations sur le fénitrothion	97

ÉVALUATION DES PRINCIPALES ÉTUDES DE LABORATOIRE SUR LA TOXICITÉ DU FÉNITROTHION POUR LES MAMMIFÈRES ET LES OISEAUX RÉALISÉE À LA SUITE DE "L'AFFAIRE IBT"

PAR

P.B. CURRY, M.F. MITCHELL ET J.R. ROBERTS

CNRC N^{O} 22493

ABRÉVIATIONS

CE	- carboxylase (activité)
CÉ	- concentré émulsifiable
ChE	- cholinestérase (activité)
CSEA	- concentration sans effet apparent
DMSO	- diméthyl sulfoxyde
EEG	- électroencéphalogramme
EMG	- électromyogramme
ERGLD	- épreuve de reconnaissance des gènes létaux dominants
GLP	- good laboratory practice
I.A.	- ingrédient actif
IBT	- Industrial Bio-test Laboratories
i.p.	- intrapéritonéale
i.t.	- intratrachéenne
i.v.	- intraveineuse
MGLD	- mutation de gènes létaux dominants
NC	- p-nitro-m-crésol
OP	- organophosphoré (composé) (pesticide)
2-PAM	- chlorure de pralidoxime
PChE	- pseudocholinestérase
SBSC	- Santé et Bien-être social Canada
sem.	- semaine
S.t	- Salmonella typhimurium
TOCP	- tri-o-crésyl phosphate

1.0 CRITIQUE ET RECOMMANDATIONS

La publication du présent rapport et de ceux qui portent sur cinq autres composés (voir l'annexe 1.0 pour plus de détails) s'imposait du fait que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a découvert que plusieurs des études toxicologiques réalisées par Industrial Bio-test Laboratories Incorporated (IBT) et citées dans les publications du CNRC comportaient "de sérieuses lacunes quant à la manière dont elles avaient été réalisées (à IBT) et ne concordaient pas avec les données de départ" (EPA 1983). Après avoir examiné les études d'IBT sur le fénitrothion, Santé et Bien-être social Canada (SBSC) a identifié des études de rechange ou commandé de nouvelles études pour remplacer celles qui ont été jugées invalides.

L'objectif de la présente monographie est de revoir, suite à "l'affaire IBT", les évaluations faites par le CNRC de la toxicité du fénitrothion pour les mammifères et les oiseaux concernés (par exemple, CNRC 1976, 1977a, b). Comme IBT avait réalisé des études sur la reproduction des oiseaux, ce sujet aussi est traité. La réévaluation des autres questions environnementales controversées discutées dans les documents antérieurs déborde du cadre de la présente monographie, ce qui ne signifie pas pour autant que l'on nie l'importance de ces questions. (Une liste de ces questions figure au tableau 1-1.)

Dans la présente réévaluation, on a tenu compte des études "valides" d'IBT, des études de remplacement ou existant déjà dans le domaine, ainsi que des données pertinentes obtenus récemment. Des problèmes ont été identifiés dans certaines études d'IBT que SBSC considérait comme "valides". Cependent, les études réalisées à cette époque présentent souvent des problèmes analogues qui ne sont donc pas particuliers au cas d'IBT. Ainsi, le qualificatif "valide" ne s'applique pas nécessairement aux études qui respectent les critères d'aujourd'hui, mais plutôt à celles qui fournissent des données toxicologiques utiles et dont les limites peuvent être déterminées. Les nouvelles informations n'ont pas amené de changements fondamentaux dans les critères établis par le CNRC sur le fénitrothion (voir tableau 1-2) bien qu'elles aient permis d'éclaircir certaines questions.

Comme la plupart des composés organophosphorés (OP), le fénitrothion inhibe les cholinestérases et peut intoxiquer les mammifères. L'inhibition de la cholinestérase constitue un indicateur très important des effets liés à l'exposition à court et à long termes aux composés OP. D'après une étude sur les effets aigus du fénitrothion, la concentration sans effet apparent (CSEA) sur l'inhibition de la cholinestérase dépassait 0,33 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1}. D'après les études sur les effets subaigus chez les rats et les chiens, les CSEA s'élevaient respectivement à 0,8 et 2,0 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1}. D'après les études sur les effets chroniques du fénitrothion, les CSEA s'élevaient respectivement à 0,1-1,0 et étaient $\leq$0,9 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} chez les rats et les chiens.

Tableau 1-1. Problèmes qui n'ont pas été réétudiés dans la présente monographie mais qui figurent dans les documents les plus récents publiés par le CNRC au sujet du fénitrothion (CNRC 1977a, b).

Document	
CNRC (1977a) p. 7 (p. 601 dans CNRC 1977b)	"Sauf dans un sens très qualitatif, nous ignorons totalement quels sont les processus prédominants et quels sont les produits toxiques qui sont formés dans une situation donnée. Pour ce qui est des émulsifiants et des solvants, nous possédons encore moins de données; il y aurait lieu de porter une attention toute particulière à la dynamique de ces composés."
CNRC (1977a) p. 8 (p. 602 dans CNRC 1977b)	"Vu que chaque chercheur a été incapable jusqu'ici de décrire exactement la nature de la zone où l'étude a été effectuée, il est impossible d'extrapoler la répartition des résidus observée dans une zone pour obtenir la répartition prévus dans une autre zone. Pour effectuer des études environnementales utiles, il faut absolument décrire en détails l'écosystème en question avant de procéder à un traitement expérimental donné et de préciser la formulation exacte à employer."
CNRC (1977a) p. 13 (p. 607 dans CNRC 1977b)	"... en l'absence d'études plus approfondies, toute tentative d'évaluer les répercussions du fénitrothion sur la production totale de poissons sera vaine."
CNRC (1977a) p. 14 (p. 608 dans CNRC 1977b)	"... les populations d'abeilles domestiques, d'abeilles sauvages et de bourdons étaient considérablement réduites après une application de fénitrothion et ... la récupération nécessitait jusqu'à trois ans."
CNRC (1977a) p. 15 (p. 609 dans CNRC 1977b)	"... un retour à une approche ... vraiment scientifique qui consacrerait beaucoup plus d'effort à la conception d'essais clés destinés à évaluer l'impact des pesticides sur l'environnement."

Tableau 1-2 (suite).

Document	Conclusion	État de la conclusion	Nouvelle conclusion
CNRC (1977a) p. 10 (p. 582 dans CNRC 1977b)	"L'absence de données adéquates relatives à l'exposition par inhalation (du fénitrothion) et applicables aux conditions de pulvérisation est impressionnante. Pourtant, ce sont justement l'inhalation et le contact cutané qui constituent, semble-t-il, les principales voies d'absorption chez l'homme ... Il est essentiel d'effectuer des études avec des animaux pour établir une corrélation entre le niveau d'exposition et la dimension des gouttelettes."	Changée; il est maintenant possible de calculer le niveau d'exposition grâce à un modèle informatisé (Crabbe et Reid, 1980); des études plus détaillées sur les animaux ont été réalisées	Puisqu'on sait maintenant que le contact par voie cutanée est généralement la principale voie d'exposition (Wolf et coll, 1972), l'exposition par inhalation n'est pas d'importance première pour le public.
CNRC (1977a) p. 11 (p. 583 dans CNRC 1977b)	En ce qui concerne les études sur la neurotoxicologie, on a fait les observations suivantes: 1. plus la durée d'exposition augmente, plus on observe des effets à faibles doses, d'après les expériences; 2. l'examen des tissus nerveux distaux peut révéler des changements invisibles dans les tissus proximaux. "... il faudrait entreprendre d'autres études qui tiendraient compte de ces considérations" (neurotoxicité retardée)	Partiellement changée; le premier point reste valide puisque des études récentes sur la neurotoxicité retardée utilisaient des doses uniques plutôt qu'une exposition prolongée - pour ce qui est de la deuxième observation, d'après des études récentes, il n'y avait aucun indice bien étayé de dégénérescence des tissus nerveux distaux	D'après les relations entre la structure du fénitrothion et son activité, ce produit ne devrait pas avoir d'effets neurotoxiques retardés. Cette conclusion s'appuie sur des études récentes. Ces études ont toutefois soulevé une autre question, celle du parallélisme possible entre les composés qui provoquent une réaction synergique avec le malathion et la neurotoxicité retardée (le fénitrothion aurait un effet synergique sur la toxicité du malathion)

Tableau 1-2. Nouvel état des conclusions et recommandations tirées des monographies antérieures sur le fénitrothion (CNRC 1976, 1977a, b).[α]

Document	Conclusion	État de la conclusion	Nouvelle conclusion
CNRC (1976)[β] p. 11	"... on ne dispose que d'études limitées sur les effets sublétaux du fénitrothion sur les oiseaux. On recommande que des études pertinentes de type classique étalées sur plusieurs générations et portant sur les effets sur les oiseaux qui y sont exposés pendant leur cycle de reproduction soient rendues disponibles avant d'établir des critères"	Inchangée[γ]; les études "valides" d'IBT ne portaient que sur une génération	Aucune
CNRC (1977a) p. 9 (p. 581 dans CNRC 1977b)	"... selon les joint meetings on pesticide residues de la FAO et de l'OMS, la quantité quotidienne acceptable pouvant être absorbée à partir de la nourriture (QQA) serait de 0,005 mg.kg de poids^{-1} pour l'homme ..."	Modifiée à la suite de l'affaire IBT. D'après la FAO et l'OMS, les écarts entre les données étaient suffisants pour modifier l'QQA	L'QQA fixé temporairement a 0,0001 mg.kg de poids^{-1} jusqu'aux réunions de la FAO et de l'OMS en 1984 (FAO/OMS, 1982)
CNRC (1977a) p. 10 (p. 582 dans CNRC 1977b)	"... exception faite de l'évaluation toxicologique de l'aminofénitrothion, les données permettent, semblent-t-il, d'evaluer les effets possibles du fénitrothion, de ses contaminants qui ont été identifiés et de ses métabolites"	Inchangée; les études d'IBT à l'appui étaient valides	

Tableau 1-2 (suite).

Document	Conclusion	État de la conclusion	Nouvelle conclusion
CNRC (1977a) p. 11 (p. 583 dans CNRC 1977b)	"... l'absence presque totale d'études toxicologiques portant sur les formulations de fénitrothion qui sont appliquées directement in situ"	Changée; dans des études récentes, on a traité du rôle des émulsifiants dans les cas d'expositions aiguës cutanées et oculaires, des effets de la concentration subaiguë sur la cholinestérase et des effets neurologiques du produit.	D'après des recherches portant sur les mélanges de fénitrothion et les principaux émulsifiants et solvants, ces adjuvants influent peu sur les effets du fénitrothion sur la cholinestérase ou sur ses effets neurotoxiques. Cependant, les additifs analysés semblent rendre les préparations plus irritantes pour la peau et les yeux.

[α] Seules les conclusions relatives aux sujets traités dans le présent document ont été examinées.

[β] La rareté des données sur le toxicité du fénitrothion pour les mammifères a empêché le comité de rédaction de CNRC (1976) de tirer de nombreuses conclusions à ce sujet.

[γ] La documentation générale ayant trait aux effets du fénitrothion sur les oiseaux n'a pas été examinée; seules les études réalisées par IBT ont été revues.

Il est indispensable que l'élavaluation d'un composé OP porte également sur sa capacité de provoquer une réaction de neurotoxicité retardée. Bien que le mécanisme de la neurotoxicité retardée n'ait pas été élucidé, on ne pense pas qu'il soit lié à l'inhibition de la cholinestérase.

D'après ce qu'on sait des relations entre la structure et l'activité des composés qui ont des effets neurotoxiques retardés (par exemple, TOCP et leptophos), le fénitrothion ne devrait pas en avoir (Eto 1974). De plus, bien qu'on connaisse les effets neurotoxiques aigus du fénitrothion (inhibition de la cholinestérase et effets muscariniques sur le système nerveux), il n'y a aucun signe bien documenté de neurotoxicité retardée (lésions à long terme, habituellement irréversibles, des nerfs longs). Cependant, Eto souligne que la plupart des synergistes du malathion présentent aussi une forte neurotoxicité retardée et on a récemment signalé que le fénitrothion était un synergiste puissant de la toxicité du malathion chez les souris lorsqu'on l'administrait à des doses sublétales (Ramakrishna et Ramachandran 1978). Ces observations mettaient clairement en évidence la nécessité d'élucider le mécanisme de neurotoxicité retardée et à long terme des composés OP et d'examiner de plus près le parallélisme possible avec la synergie du malathion. Il faut reconnaître que ces recherches sont importantes non seulement dans le cas du fénitrothion, mais dans le cas de tous les pesticides organophosphorés.

La question des effets des pesticides sur la reproduction est, elle aussi, primordiale. Dans des études réalisées chez des lapins, des canards et des cailles, les plus fortes doses de fénitrothion utilisées (c'est-à-dire 1,0 mg.kg de poids^{-1}, 100 et 10 mg.kg de nourriture^{-1}, respectivement) n'ont eu aucun effet décelable du point de vue de la reproduction ou de la tératogenèse. Les doses administrées aux canards et aux cailles s'élevaient respectivement à environ 1/25 et 1/15 des DL_{50} signalées par Heath et coll. (1972). Des études récentes sur les canards et les cailles ne révélaient aucun effet, mais elles ne portaient que sur une seule génération; il a été recommandé, dans le document du CNRC (1976), d'entreprendre des études portant sur plusieurs générations d'oiseaux afin d'évaluer les effets du fénitrothion in situ. Le seul effet observé chez les mammifères a été une diminution du nombre et du poids des jeunes rats sevrés auxquels on avait administré des concentrations de fénitrothion s'élevant à environ 1/100 de la DL_{50}.

Rien n'indique que le fénitrothion soit mutagène. On a rapporté sporadiquement certains effets, mis en évidence dans des épreuves de reconnaissance des gènes létaux dominants réalisées chez des rats, mais aucun des résultats n'était statistiquement significatif. Le seul effet mutagène mentionné était le présence d'aberrations chromosomiques dans les plants de fèves, Vicia faba.

Une des lacunes identifiées dans les documents du CNRC (1977a, b) est l'insuffisance de données sur l'exposition par inhalation liée à la vaporisation. On a depuis élaboré un modèle informatique qui prévoit le degré d'exposition par inhalation (Crabbe et Reid 1980), mais les modèles de ce genre concordent rarement avec les études réalisées in situ. On a aussi entrepris quelques études in situ et une série complète d'expériences sur l'inhalation avec des animaux de laboratoire.

Le problème de l'absence d'études toxicologiques sur les préparations de fénitrothion utilisées in situ a aussi été identifié dans les documents du CNRC (1977a, b). Certaines des études récentes concernant les adjuvants indiquaient que l'émulsifiant Atlox 3409F et le solvant Dowanol TPM influaient peu sur l'inhibition de la cholinestérase par le fénitrothion. D'après ces études, l'addition de l'émulsifiant Sorpol 355 ne semble pas non plus modifier de façon importante les effets neurotoxiques du produit. Par contre, l'irritation cutanée et oculaire semblait plus évidente lorsque le fénitrothion était appliqué avec les émulsifiants Triton X100 et Triton X114 et avec le solvant Cyclosol 63.

RECOMMANDATION:

Au cours de l'évaluation toxicologique du fénitrothion, on a reconnu que même si ce produit ne semblait pas avoir d'effets neurotoxiques retardés, par contre, le mécanisme de la neurotoxicité en général était mal défini. Comme la base de données sur le fénitrothion est probablement aussi complète que celle qui existe sur les autres pesticides, la recommandation suivante s'applique dans tous les cas:

1. IL FAUT ACCORDER UNE PRIORITÉ ACCRUE AUX RECHERCHES SUR LE MÉCANISME DE LA NEUROTOXICITÉ À LONG TERME (Y COMPRIS LA NEUROTOXICITÉ "RETARDÉE") DES COMPOSÉS OP EN GÉNÉRAL (ET NON PAS SEULEMENT CELLE DU FÉNITROTHION). LA QUESTION DE LA SYNERGIE AVEC LE MALATHION ET DE LA NEUROTOXICITÉ QUI EN RÉSULTE DEVRA AUSSI ÊTRE EXAMINÉE DANS CE CONTEXTE.

2.0 PRÉSENTATION DE "L'AFFAIRE IBT"

En 1977, les autorités canadiennes et états-uniennes ont reconnu qu'il y avait des irrégularités dans certains rapports d'études toxicologiques ayant servi à homologuer plusieurs composés. Ces rapports étaient basés sur des études réalisées par Industrial Bio-test Laboratories Incorporated de Northbrook, Illinois. L'examen de la situation fait par Santé et Bien-être social Canada et l'Environmental Protection Agency des États-Unis a révélé que les évaluations de sécurité devant servir à l'homologation de nombreux pesticides utilisés au Canada étaient basées, du moins en partie, sur des études d'IBT. En vérifiant chaque étude séparément on a découvert qu'un grand nombre d'entre elles présentait de sérieuses lacunes, notamment les études sur les effets à long terme et les études portant sur plusieurs générations. Ces travaux ont été déclarés invalides lorsque les conclusions du rapport final ne concordaient pas avec les données de départ. Dans ces cas, les deux organismes ont commandé de nouvelles études. À la suite de l'affaire IBT, quatre pesticides (chlorbromuron, cyprazine, phosphamidon et tétradifon) ont jusqu'à maintenant été retirés du marché canadien et l'utilisation de deux autres (captan et allidochlor) a été soumise à des restrictions.

Comme les études réalisées par IBT portaient surtout sur la toxicité pour les mammifères (à l'exception d'un peu de toxicologie relative aux oiseaux et aux poissons), ce sont ces sections des documents du CNRC qui devront être réexaminées. Étant donné qu'IBT a souvent réalisé des travaux en soustraitance pour d'autres sociétés chimiques, les références bibliographiques n'étaient pas toujours claires. Il était donc difficile de connaître parmi les études utilisées dans nos documents, et par conséquent dans la base de données concernant un produit chimique quelconque, celles qui ont effectivement été réalisées par IBT. Neuf monographies du CNRC, portant sur l'endosulfan, le fénitrothion, Bacillus thuringiensis, les polychlorobiphényles, le chlorpyrifos et le carbofurane contiennent des données d'IBT. Au printemps 1982, le Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement a fait parvenir à tous les détenteurs connus de monographies du CNRC sur les pesticides un avis expliquant l'affaire IBT et ses conséquences pour les documents en question et les mettant en garde contre tout critère établi à partir des travaux d'IBT (Annexe I.0). Le CNRC a entrepris de réviser et de mettre à jour ces documents pour tenir compte des conséquences des études suspectes d'IBT.

3.0 RÔLE D'IBT DANS L'ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ DU FÉNITROTHION POUR LES MAMMIFÈRES ET LES OISEAUX

3.1 INTRODUCTION

Le mandat donné aux auteurs de la présente monographie par le Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement ne consiste qu'à réévaluer les parties des documents du CNRC (CNRC 1976, 1977a, b) basées sur les études d'IBT; il ne s'agit donc pas d'une mise à jour complète des évaluations antérieures. Dans le cas du fénitrothion, cette révision touche des études de laboratoire sur la toxicité pour les mammifères et les oiseaux. À cette fin, nous avons revu toutes les études d'IBT ayant été "identifiées" comme telles, les études de remplacement appropriées, les études existant déjà dans le domaine et les études toxicologiques récentes les plus importantes. Pour plus de précision, nous avons présenté sous forme de tableaux toutes les données toxicologiques sur le fénitrothion, y compris celles qui provenaient des études valables d'IBT utilisées dans les documents antérieurs (Annexe II.0). Même si les autres questions environnementales controversées traitées dans les documents du CNRC (1976, 1977a, b) n'ont pas été réévaluées ici, elles peuvent tout de même être importantes et une évaluation séparée serait nécessaire pour éclaircir la situation.

L'évaluation des données toxicologiques sur les mammifères et les oiseaux présentée dans les monographies antérieures du CNRC sur le fénitrothion (CNRC 1976, 1977a, b) était basée sur 35 études dont sept avaient été réalisées par IBT, pour la plupart exécutées en sous-traitance pour le compte de Sumitomo Chemical Company. Deux autres études d'IBT sur la reproduction des oiseaux ont été ajoutées en annexe au document CNRC (1976), mais n'ont pas été évaluées, faute de temps. Cinq de ces neuf études ont été jugées invalides par Santé et Bien-être social Canada (SBSC) (Tableau 3-1), c'est pourquoi des études de remplacement ont été présentées par Sumitomo Chemical Company et des études analogues ont été identifiées par SBSC comme substituts.

3.2 VALIDITÉ DES ÉTUDES D'IBT

Toute évaluation de la qualité d'une étude peut être remise en question. Il n'existe pas de protocole absolu pour les études toxicologiques sur les mammifères, mais les lignes directrices sur les données nécessaires ont été publiées par Agriculture Canada (voir Annexe III.0). Ces lignes directrices sont continuellement révisées de sorte que les normes actuelles sont beaucoup plus rigoureuses que celles d'il y a dix ans. Le plan d'étude est souvent plus perfectionné et les techniques expérimentales, plus sensibles. Même si une étude qui date ne respecte pas tout les critères actuels, elle peut tout de même être utile pour identifier certains effets à condition d'être bien documentée, ce qui permet d'en définir les limites.

Tableau 3-1. Études invalides d'IBT sur le fénitrothion (SBSC 1983).

Numéro de l'étude d'IBT	Référence du CNRC	Description	Raison du rejet
8580-09445	CNRC (1976) (p. 84)	Neurotoxicité du Sumithion[a] technique chez les poulets	Aucune étude expérimentale n'a établi la DL_{50} (la dose de 500 $mg.kg^{-1}$ utilisée était probablement trop faible); données insuffisantes sur les méthodes histo-pathologiques; âge des oiseaux non confirmé (ceux qui ont un an ou moins sont relativement insensibles)
J9995	CNRC (1976) (p. 84)	Étude pilote - effets tératogènes chez le lapin	Aucun rapport - étude apparement basée sur J9996 (IBT 1971j)
C-1667	CNRC (1976) (p. 82) CNRC (1977b) (p. 471)	Toxicité orale chronique du Sumithion technique administré pendant un an à des chiens beagle	-manque de données sur les témoins -il semble qu'un groupe d'animaux expérimentaux ait été utilisé comme groupe témoin après la période d'essai de 90 jours -on ne sait pas si le même produit a été utilisé dans d'autres études (les études portant sur deux ans et 90 jours chez les chiens)
C-9997	Non inclus dans CNRC (1976) ni (1977a,b)	Toxicité orale subaiguë du Sumithion technique administré pendant 90 jours à des chiens beagle	-manque de données brutes sur certains paramètres pour tous les animaux et sur un nombre de paramètres encore plus élevé dan le cas des témoins
J9992	Non inclus dans CNRC (1976) ni (1977a,b)	Toxicité orale aiguë du Sumithion technique administré à des canards malards	-les animaux ont régurgité après qu'on leur est administré la dose donc DL_{50} incorrecte
F9999	CNRC (1976) (p. 82)	Toxicité orale subaiguë du Sumithion technique pour la ChE humaine	Absence de données de brutes
601-04051	CNRC (1976) (p. 83)	Irritation des yeux causée par le Sumithion chez des lapins albinos	-légers écarts entre les données de départ et les résultats; certains effets délétères non mentionnés

[a] Marque de commerce du fénitrotion.

Il existe aujourd'hui des normes minimales sur les études toxicologiques (Good Laboratory Practises (OCDE 1982)) conçues pour s'assurer:

1) que la science ou le plan de l'étude permettent de déceler un effet donné et d'identifier la cause d'un effet avec des niveaux de confiance définis acceptables;
2) que les données brutes soient dûment consignées;
3) que les résultats définitifs soient présentés en détail.

La vérification faite par Santé et Bien-être social Canada, des études d'IBT sur le fénitrothion a révélé que la plupart d'entre elles étaient acceptables ("valides") compte tenu des critères adoptés pour la vérification et la validation des études d'IBT. En général, le rejet des études s'expliquait par le fait que les dossiers étaient mal tenus. Les raisons invoquées par Santé Bien-être social Canada pour expliquer le rejet de sept[α] études d'IBT sur le fénitrothion sont énumérées au tableau 3-1. Le résumé de la validation de toutes les études réalisées par IBT sur le fénitrothion se trouve à l'Annexe IV.0.

La récurrence de nombreux problèmes dans certaines études d'IBT sur le fénitrothion n'a pas été considérée suffisante par Santé et Bien-être social Canada pour rejeter ces travaux. Ces problèmes n'étaient pas particuliers aux études d'IBT. Citons, entre autres: 1) le fait de ne pas préciser l'âge, l'origine et la souche de l'animal de laboratoire; 2) le fait de ne pas nommer ni confirmer la nature et la pureté du produit analysé (la documentation sur les pesticides indique que la présence de contaminants dans les produits peut jouer un rôle important dans l'interprétation des résultats (CNRC 1976, Annexe I.0)); 3) le fait de ne pas préciser la nature du véhicule utilisé ou si c'est le même véhicule qui a été utilisé pour le groupe témoin; 4) le fait d'être incapable de déterminer la dose exacte reçue par l'animal à cause des réactions émétiques survenues à doses élevées dans les études de toxicité aiguë chez les non-rongeurs (une des études d'IBT, numéro J9992, a été rejetée pour cette raison; on ne connaît pas l'étendue du problème puisque l'incidence des réactions émétiques n'a pas été signalée dans toutes les études); et 5) le fait de ne pas consigner les données d'une manière correcte et complète (les données de départ manquaient souvent et il y avait de légers écarts entre celles-ci et les résultats définitifs; cependant, il y avait habituellement suffisamment de données pour étayer ces derniers. Lorsque ces problèmes ont été considérés graves, les études ont été déclarées invalides.)

α Deux de ces études n'étaient pas incluses dans les documents antérieurs sur le fénitrothion (CNRC 1976, 1977a, b).

4.0 MANIFESTATIONS TOXICOLOGIQUES DU FÉNITROTHION

Le fénitrothion est un insecticide organophosphoré utilisé contre la tordeuse de l'épinette. Celle-ci vit dans les forêts de conifères dont elle se nourrit. Au Canada, le fénitrothion est surtout employé au Nouveau-Brunswick où il est appliqué chaque année sur une surface d'environ 1,6 x 10^6 ha (données de 1979 citées dans Mitchell et Roberts 1984).

S'il est administré à des doses suffisamment élevées, le fénitrothion, comme la plupart des composés OP, provoque une intoxication en inhibant le système cholinergique. Son principal effet observable est la diminution du niveau de cholinestérase. Même si elle compte parmi les effets importants de certains composés OP, la neurotoxicité retardée n'a pas été observée dans le cas du fénitrothion dont les relations structure-activité n'indiquaient par ailleurs rien en ce sens (Eto 1974).

La toxicité du fénitrothion est en fait attribuable en grande partie à son analogue oxygéné, le fénitro-oxon, qui est un métabolite se formant à la fois dans les plantes et dans les animaux. D'autres métabolites du fénitrothion contaminent la préparation technique mais leur concentration est en général très faible. Cependant, le S-méthyl fénitrothion, qui peut se former pendant l'entreposage pour atteindre une concentration allant jusqu'à 6% dans certains produits techniques (CNRC 1977a,b), semble être plus toxique que le fénitrothion.

L'un des graves défauts de l'évaluation des effets du fénitrothion, ou de tout autre pesticide, vient du fait qu'on étudie habituellement le produit technique et non la préparation appliquée. Comme les émulsifiants, les solvants et autres adjuvants du produit technique changent constamment et que les impuretés peuvent varier d'un lot à l'autre, il est souvent difficile d'identifier le produit auquel les organismes sont effectivement exposés. Les préparations de fénitrothion employées au Canada de 1972 à 1979 étaient surtout à base d'eau et contenaient, dit-on, l'émulsifiant Atlox 3409F et le solvant Aerotex 3470 (Safe et coll. 1977; EPS 1978; Mitchell et Roberts 1984). Les préparations les plus utilisées aujourd'hui peuvent contenir l'émulsifiant Atlox 3409F, ou les solvants Dowanol TPM et 585 Diluent, ou les trois (Chevalier et coll. 1982; Hartling 1983).

Récemment, certaines études toxicologiques ont été réalisées sur le fénitrothion et ces adjuvants. Les résultats semblent concorder avec ceux des études antérieures qui portaient exclusivement sur le fénitrothion. Le fénitrothion technique (mélangé à de l'éthanol et du propylène glycol) administré par voie orale à des rats, seul ou combiné à de l'Atlox 3409F ou du Dowanol TPM, avait toujours les mêmes effets sur la cholinestérase (Durham et coll. 1982; voir Annexe II.4). D'après une étude réalisée chez des rats auxquels on a administré par inhalation du fénitrothion technique mélangé à de l'Atlox 3409F, du Dowanol TPM et

de l'eau distillée, il existe une relation entre la dose et l'inhibition des cholinestérases (Breckenridge et coll. 1982; voir Annexe II.5). Les animaux récupéraient rapidement et de la même façon que dans les études où le fénitrothion était administré seul, par voie orale (Ecobichon et Zelt 1979; Ecobichon et coll. 1980; Trottier et coll. 1980). Pour étudier la neurotoxicité retardée chez les poules Kadota et coll. (1975b; voir Annexe II.7) leur ont administré du fénitrothion additionné d'émulsifiant Sorpol 355 et d'eau. Les résultats observés étaient comparables à ceux d'une étude analogue dans laquelle le fénitrothion était administré avec le véhicule habituel, Tween 80 (Sumitomo 1977; voir Annexe II.7). Il semble donc que les additifs étudiés n'influent pas de façon importante sur la capacité du fénitrothion à inhiber les cholinestérases ou à provoquer des effets neurotoxiques retardés.

Cependent, d'après des études sur l'application de doses aiguës cutanées et oculaires réalisées chez des lapins, le fénitrothion administré avec le solvant Cyclosol 63 ou l'un ou l'autre des émulsifiants Triton X100 ou Triton X114 ou les deux, ont provoqué une légère irritation (Bioresearch[α] 1982b, c, d; voir Annexe II.2 et Section 4.1.2). Dans une étude similaire (Sumitomo 1981), qui consistait à administrer à des lapins du fénitrothion technique (seul) contenant une concentration plus élevée d'ingrédient actif, on n'a observé aucun effet cutané, tandis que les effets oculaires n'étaient pas très légers et de courte durée. En outre, d'après les résultats préliminaires inédits d'une étude sur la toxicité d'une préparation de fénitrothion utilisée au Québec (fénitrothion, Cyclosol et 585 Diluent) pour les poumons, il y avait potentialisation des effets de 2 $mg.kg^{-1}$ de fénitrothion sur les tissus pulmonaires (Chevalier et coll. 1982). Il est aussi possible que les solvants et des additifs aient d'autres effets toxiques, indépendants de ceux du fénitrothion.

4.1 TOXICITÉ AIGUË

4.1.1 TOXICITÉ AIGUË DANS LES ÉTUDES PORTANT SUR L'ALIMENTATION

Dans la présente monographie, un "test de toxicité aiguë" désigne l'étude des effets qui se produisent rapidement (environ quatorze jours) après l'administration d'une dose unique du produit (WHO 1958). Les études d'IBT citées dans le document du CNRC (1976) portant sur la toxicité aiguë du fénitrothion dans les aliments ont été jugées valides par Santé et Bien-être social Canada (voir tableau 4-1 pour un résumé sur la toxicité aiguë tiré du document du CNRC 1976). Des études plus récentes, dont certaines études valides d'IBT, portant sur la toxicité aiguë du fénitrothion et de ses métabolites sont résumées au tableau 4-2.

[α] Ce n'est qu'après l'examen par le Comité associé que les auteurs ont reçu les études réalisées par Bioresearch.

Tableau 4-1. Toxicité aiguë du fénitrothion (données tirées du CNRC 1976).

Espèce	Sexe	Lignée	Voie d'administration	DL_{50} (mg.kg de poids^{-1})	Référence
rat	M	-	orale	740	Gaines (1969)
	F	-	orale	570	Gaines (1969)
	F	SD	orale	386	Sumitomo (1970)
	F	SD	orale	456	Sumitomo (1970)
	M	W	orale	283	Sumitomo (1970)
	F	W	orale	475	Sumitomo (1970)
	M	SD	orale	330	Sumitomo (1972c)
	F	SD	orale	800	Sumitomo (1972c)
	M	SD	cutanée	800	Sumitomo (1972c)
	F	SD	cutanée	1200	Sumitomo (1972c)
	F	SD	cutanée	915	Sumitomo (1970)
	F	SD	sous-cutanée	335	Sumitomo (1970)
	M	-	i.p.	135	Dubois et Puchala (1960)
	F	-	i.p.	160	Dubois et Puchala (1960)
	-	-	i.v.	33	Miyamoto et al. (1963)
souris	M	-	orale	1336	Carshalton (1964)
	F	-	orale	1416	Carshlaton (1964)
	M	dd	orale	1030	Sumitomo (1972c)
	F	dd	orale	1040	Sumitomo (1972c)
	F	TO	i.p.	112	Sumitomo (1970)
	M	-	i.p.	115	Dubois et Puchala (1960)
	F	-	i.p.	110	Dubois et Puchala (1960)
	-	-	i.v.	220	Miyamoto et al. (1963)
cobaye	M	-	orale	500	Dubois et Puchala (1960)
	-	-	orale	1850	Miyamoto et al. (1963)
	M	-	i.p.	110	Dubois et Puchala (1960)
	-	-	i.v.	112	Miyamoto et al. (1963)
chat	-	-	orale	142	Nishizawa et al. (1961)

Tableau 4-2. Résumé de la toxicité aiguë du fénitrothion technique et de certains de ses métabolites.

Composé	Espèce	Voie d'administration	DL_{50} aiguë (mg-IA.kg de poids^{-1})	Dose létale minimale (mg-IA.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg-IA.kg de poids^{-1})	Description des effets	Référence
fénitrothion technique	souris	orale	870	-	-	-	Rosival et al. (1976)
	rat	orale	490	-	-	-	
	faisan	orale	34,5	14,7	14,7	-mortalité accrue, perte de poids	IBT (1971h) (J9993)
	poule	orale	500 (384-650)[α]	500	250	-réduction de l'activité motrice spontanée, ataxie motrice et respiration irrégulière	Kadota et al. (1975b)
	caille du Japon (m)	orale	115 (80-166)[α]	95	67,8	-diminution de l'activité motrice spontanée et ataxie motrice	Kadota et Miyamoto (1975)
	(f)	orale	140 (105-186)[α]	95	67,8	"	
	chiens	orale	-	681[β]	316	-convulsions chroniques et ataxie	IBT (1971i) (J9994)
fénitrothion technique (en préparation)							
fénitrothion (14%) dans du Cyclosol 63, Triton X114 et de l'eau distillée	rat (m)	orale	476	350	350	-mortalité accrue	Bioresearch (1982a)
	(f)	orale	406	"	"	-symptômes généraux de toxicité due aux composés OP: léthargie, ataxie, activité motrice réduite, etc.	
fénitrothion (14%) dans du Cyclosol 63, du Triton X100 et de l'eau distillée	rat (m)	orale	385	"	"	"	"
	(f)	orale	441				
fénitrothion (14%) dans du Triton X114 et de l'eau distillée	rat (m)	orale	500	"	"	"	"
	(f)	orale	476				

Tableau 4-2. (Suite)

Composé	Espèce	Voie d'administration	DL_{50} aiguë (mg-IA.kg de poids^{-1})	Dose létale minimale (mg-IA.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg-IA.kg de poids^{-1})	Description des effets	Référence
fénitrothion technique (en préparation) (suite)							
fénitrothion (14%) dans du Triton X100 et de l'eau distillée	rat (m) (f)	orale orale	756 868	"	"	"	"
fénitro-oxon "pur"	canards malards	orale	12,5 (8,06-19,38)[α]	10	10	-mortalité accrue	IBT (1971c) (J102)
	faisans	orale	10,60 (8,55-13,14)[α]	6,81	6,81	-mortalité accrue	IBT (1971d) (J103)
	poule	orale	35 (21-57)[α]	25	25	-mortalité accrue	Kadota et al. (1975b)
	chiens	orale	-	68	10,0	-salivation, diarrhée et ataxie	IBT (1971a) (J100)
fénitrothion isomère s-méthyle	souris rat (m)	orale orale	320 315	- -	- -	- -	Rosival et al. (1976)
p-nitro-m-crésol	faisan	orale	-	$4,64 \times 10^3$	-	-	IBT (1971f) (J105)

[α] Seuils de confiance de 95%.

[β] Dose émétique minimale de 215 mg.mg de poids^{-1}, ce qui signifie qu'il faudrait une dose beaucoup plus élevée pour tuer les animaux.

(Pour plus de détails, voir l'Annexe II.1). Les conclusions présentées dans le document du CNRC (1976) (p. 80 et 130) restent les mêmes.

La plupart des études antérieures réalisées chez des rats et des souris, ont donné des valeurs de DL_{50} (par voie orale) allant de 283 à 1416 mg.kg de poids^{-1} (CNRC 1976). D'après des études récentes, les oiseaux tels le faisan et la caille sont apparemment plus sensibles au fénitrothion et présentent donc des valeurs de DL_{50} plus faibles (34,5-140 mg.kg de poids^{-1}).

4.1.2 ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË CUTANÉE ET OCULAIRE

Des deux études citées dans le document du CNRC (1976), l'une réalisée par IBT n'était pas valide (Sumitomo 1972e, IBT n^{o} 601-04051). Celle qui l'a remplacée portait sur l'irritation des yeux et de la peau de lapins mâles albinos (Sumitomo 1981) (voir Annex II.2). On n'a observé aucune lésion oculaire après l'application pendant 30 secondes de 0,1 mL de Sumithion technique sur les yeux de trois lapins. Une légère hyperémie de la conjonctive qui est disparue 48 heures après l'application s'est produite chez six autres lapins traités de la même façon, mais dont les yeux n'ont pas été rincés. Pour vérifier l'irritation de la peau, on a appliqué pendant 24 heures 0,5 mL de fénitrothion sur de la peau écorchée et intacte de six lapins. On n'a observé ni lésion, ni érythème, ni oedème. Ces observations concordent avec celles de l'étude jugée invalide (voir CNRC 1976).

Pour ce qui est de l'autre étude de toxicité cutanée, qui n'a pas été réalisée par IBT, mais par Kohli et coll. (1974), elle indique une inhibition totale de cholinestérase dans le sang entier prélevé 48 heures après le traitement. Au moment du prélèvement sanguin, les animaux étaient moribonds et agités de trémulations dont l'intensité variait de légère à prononcée (voir Annexe II.2).[α]

Des études sur l'irritation des yeux et de la peau semblables à celles de Sumitomo (1981) ont été réalisées par Bioresearch Laboratories Ltd. sur des lapins mâle albinos[β] (1982c, d; voir Annexe II.2). Quatre préparations de fénitrothion contenant toutes 14% de fénitrothion technique ont été analysées. Deux d'entre elles contenaient du Cyclosol 63 et soit du Triton X114, soit du Triton X100, et les deux autres ne contenaient que du Triton X114 ou du Triton X100. Lorsqu'on a appliqué 0,1 mL de ces préparations (0,014 mL de fénitrothion) sur les yeux des lapins, l'irritation la plus grave était causée par les préparations ne contenant pas de Cyclosol 63 (Bioresearch 1982d). Ces effets étaient les plus prononcés dans le cas de la préparation contenant le

---

[α] Ces trémulations étaient fautivement appelées tumeurs dans le document CNRC (1976).

[β] Ce n'est qu'après l'examen par le Comité associé que les auteurs ont reçu les études réalisées par Bioresearch.

fénitrothion et le Triton X100. Chez certains des animaux dont les yeux ont été rincés peu de temps après l'application, on n'a observé que des effets très légers et de courte durée comme l'apparition de pannus. Bien que la dose de fénitrothion (ingrédient actif) ait été beaucoup plus faible (1/7), les effets observés au cours de ces études sont plus graves que ceux mentionnés dans l'étude de Sumitomo (1981) dans laquelle on a utilisé du fénitrothion technique qui n'était pas sous forme de préparation. La présence d'adjuvants dans les préparations de Bioresearch pourrait expliquer cette situation.

Dans les études portant sur l'irritation de la peau (Bioresearch 1982c; voir Annexe II.2), on a appliqué 0,5 mL des quatre préparations susmentionnées sur de la peau écorchée et intacte de lapins albinos. Trois des préparations ont été jugées "non irritantes" pour la peau du lapin, tandis que la préparation contenant le Cyclosol 63 et le Triton X100 a été jugée "pratiquement non irritante". Tous les groupes ont présenté des érythèmes ou des oedèmes légers, ou les deux à la fois. Répétons-le, il s'agit d'un effet plus marqué que dans l'étude de Sumitomo (1981) où la dose de fénitrothion actif était pourtant 7 fois plus élevée. D'après des études de toxicité cutanée aiguë réalisées chez le lapin avec les 4 préparations et en utilisant des doses de 2 000 mg.kg de poids^{-1} (280 mg-IA.kg de poids^{-1}) (Bioresearch 1982b; voir Annexe II.2), on n'a observé aucun signe de mortalité malgré l'apparition, seule ou combinée, d'un érythème ou d'un oedème dont la gravité, variait de légère à modérée. Ces effets concordent avec les observations selon lesquelles les solvants et les émulsifiants sont souvent irritants et capables de faciliter l'absorption cutanée (Hayes 1975).

4.1.3 ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË PAR INHALATION[α]

Les études sur la toxicité par inhalation mentionnée dans le document du CNRC (1976) sont en fait des études de toxicité subaiguë et sont traitées à la section 4.2.1.2. Récemment, on a réalisé plusieurs études sur la toxicité aiguë.

On a observé les symptômes de la toxicité du fénitrothion sur les poumons de rats auxquels on avait administré une dose unique par voie intratrachéenne (Chevalier et coll. 1982). Des lésions pulmonaires aiguës proportionnelles à la dose administrée sont apparues à des doses variant de 2 et 200 mg.kg de poids^{-1}. Toutes les lésions, sauf celles des animaux exposés à la concentration la plus élevée, ont disparu au bout de 180 jours. Cependent, on ne sait trop comment comparer des données avec celles qui sont tirées des études faisant appel à l'exposition standard par inhalation.

[α] Les auteurs ont reçu ces études, sauf celle d'Ecobichon et coll. (1977), après l'examen par le Comité associé.

Une série d'études sur la toxicité aiguë de quatre préparations de fénitrothion (contenant du Cyclosol 63 et/ou les émulsifiants Triton X100 ou X114) absorbées par inhalation ont été réalisées chez des rats (Bioresearch 1983) (tableau 4-3; Annexe II.5). Les CL_{50} (exposition de 4 h) variaient d'environ 0,83 mg-IA.L^{-1} à plus de 1,69 mg-IA.L^{-1}, et la préparation contenant le fénitrothion et le Triton X100 était la plus toxique. Pour toutes les préparations, les lésions pulmonaires ont semblé être liées au traitement et sont apparues à des doses de seulement 0,83 mg-IA.L^{-1}. Sumitomo (1973) a signalé une CSEA de 7 mg.m^{-3} (0,007 mg.L^{-1}) chez des rats exposés à un brouillard de fénitrothion technique 2 h par jour pendant 5 semaines (voir Section 4.2.1.2). Si l'on estime grossièrement les DL_{50} à partir des CL_{50} données dans ces études, la DL_{50}^{α} maximale s'élève à environ 117 mg-IA.kg de poids^{-1} (4 heures). Ce chiffre correspond approximativement à la moitié de la DL_{50} de 300 mg.kg de poids^{-1} rapportée dans le cas de l'administration par voie intra-trachéenne (Chevalier et coll. 1982), mais soulignons toutefois que les deux types d'exposition ne sont pas directement comparables.

Il est possible de comparer les DL_{50} estimées à partir de l'étude de Bioresearch (1983) et la concentration à laquelle est exposé un humain, in situ (Crabbe et coll. 1980). Si l'on considère l'application de 210 g de fénitrothion.ha^{-1} au Nouveau-Brunswick au moyen d'un aéronef TBM (Grumman Avenger) muni de lances TEEJET 11010, la concentration aérienne moyenne sous la couverture de la forêt s'élève à environ 6,67 ng.L^{-1} au cours de la première heure (Crabbe et coll. 1980). On peut supposer qu'un sujet de 60 kg se trouvant à l'endroit vaporisé à ce moment-là et respirant 20 litres d'air à la minute (activité légère; ICRP 1975) inhalerait 800 ng de fénitrothion, soit une dose de $1{,}33 \times 10^{-5}$ mg.kg de poids^{-1}. Ce chiffre est bien plus petit ($1:10^6$) que la DL_{50} (66 mg.kg de poids^{-1} pour exposition d'une heure$^{\beta}$) calculé pour des rates inhalant une préparation de fénitrothion, de Cyclosol 63 et de Triton X114 (Bioresearch 1983). Notons que les DL_{50} estimées à partir de l'étude de Bioresearch (1983) ne sont que très approximatives et qu'elles sont fondées sur de nombreuses suppositions.

On peut aussi calculer la limite théorique supérieure de l'exposition à la vapeur de fénitrothion à partir de sa tension de vapeur (p) et de l'équation des gaz:

$$pV = nRT$$

$^{\alpha}$ On a estimé la dose en supposant que la fréquence de respiration moyenne est de 85/min, que le volume courant est de 1,0 mL, que les particules inférieures à 5,8 µm se déposent, et que l'animal étudié pèse 200 g (Breckenridge et coll. 1982).

$^{\beta}$ Valeur estimée à partir des CL_{50} (exposition de 4 h), citées dans Bioresearch (1983).

Tableau 4-3. Études sur l'inhalation de quatre préparations de fénitrothion pendant quatre heures par des rats (données de Bioresearch 1983).

Préparation	Concentration nominale dans la pièce (mg-IA.L^{-1})	Concentration analytique dans la pièce (mg-IA.L^{-1})	Pourcentage des gouttelettes inférieures à <5.8 µm	Dose maximale estimée[α] (mg-IA. kg de poids^{-1})	Results				
					CL_{50} (mg-IA.L^{-1}) (4 heures)	DL_{50} estimée[β] (mg-IA.kg de poids^{-1}) (4 heures)	Perte de poids	Masse des poumons	Effet lié du traitement
1. fénitrothion tech. (14%) avec Cyclosol 63, Triton X114 et eau distillée	17,70 22,06 - 42,79	0,603 0,757 1,473 1,689	86 85 69 68	53 66 104 117	(m) 1,50 (1,22-1,84) (f) >1,689	(m) 106 (f) >117	-légère pour les deux groupes exposés à des doses faibles, marquée pour les deux groupes exposés à des doses élevées	-aucune différence	-modifications vasculaires et inflammatoires dans les poumons chez les animaux morts
2. fénitrothion tech. (14%) avec Cyclosol 63, Triton X100 et eau distillée	11,37 23,49 21,43 41,66	0,042 0,865 0,964 1,445	72 83 71 72	3 73 70 106	(m) 1,15 (0,93-1,43) (f) >1,445	(m) 84 (f) >106	-légère pour le group exposé à une dose faible et marquée pour les groupes exposés aux doses plus élevées	-aucune différence	-atélectasie et infiltration neutrophile des tissus alvéolaires observées chez 35% du groupe à dose élevée et chez 5% des témoins
3. fénitrothion tech. (14%) avec Triton X114 et eau distillée	20,80 28,79	0,875 0,891	80 89	71 81	(m) ~0,891 (f) >0,891	(m) ~81 (f) >81	-important pour les mâles ayant reçu une dose élevée	-diminution proportionnelle à la dose chez les mâles et augmentation proportionnelle à la dose chez les femelles	-histiocytose en foyer, bronchopneumonie et necrose bronchitique observées chez 50% des mâles ayant reçu une dose élevée
4. fénitrothion tech. (14%) avec Triton X100 et eau distillée	31,29 27,08	0,830 0,976	94 89	80 89	~0,830[γ]	~80	-marquée pour tous les groupes (à dose faible, dans la plupart des cas)	-aucune différence	-bronchopneumonie observée chez 35% du groupe exposé à une dose faible et histiocytose totale chez 20% du groupe exposé à une dose faible et 5% du groupe exposé à une dose élevée

[α] Ces estimations sont basées sur une fréquence respiratoire moyenne de 85/min, un volume courant de 1,0 mL, le dépôt d'un pourcentage de gouttelettes inférieures à 5,8 µm et un poids des animaux de 200 g, en tenant compte de la concentration mesurée de l'insecticide dans la pièce (Breckenridge et al. 1982).

[β] Les estimations correspondent aux doses maximales, compte tenu de la CL_{50}.

[γ] 4 mâles et 3 femelles du groupe exposé à une dose faible sont morts alors que tous les animaux du groupe exposé à une dose élevée ont survécu (ceci peut s'expliquer par le fait que la concentration nominale de la pièce était plus élevée dans le cas du groupe exposé à la dose faible).

où $p = 7{,}1 \times 10^{-8}$ atm

V = volume occupé (cm^3)

n = nombre de moles de fénitrothion dans le volume V

R = constante du gaz = 82,06 $cm^3.atm.deg^{-1}.mol^{-1}$

T = température en °K

La concentration à 10°C se calcule de la façon suivante:

$$\frac{n}{V} = \frac{p}{RT}$$

$$= \frac{7{,}1 \times 10^{-8}}{(82{,}06 \times 283)} \text{ mol.cm}^{-3}$$

$$= 3 \times 10^{-12} \text{ mol.cm}^{-3}$$

$$= 8 \times 10^{-4} \text{ mg.L}^{-1}$$

La gamme de la taille des particules est inconnue dans ce cas, mais si l'on suppose que l'inspiration est de 100% et que le débit respiratoire est de 20 $L.min^{-1}$ (ICRP 1975), la concentration de la vapeur à laquelle serait exposé un homme de 60 kg pourrait se calculer de la façon suivante:

$$\frac{20 \times 8 \times 10^{-4} \times 60}{60} = 1{,}6 \times 10^{-2} \text{ mg.kg de poids}^{-1}.\text{h}^{-1}$$

Ce taux d'exposition correspondrait au fénitrothion appliqué à un taux suffisant pour obtenir une vapeur saturée. Il est plus vraisemblable qu'il y ait saturation dans le cas de déversement en lieu clos.

Dans un rapport récent, Ecobichon et coll. (1977) décrivaient la réaction d'une personne accidentellement exposée à la fois par voie cutanée et par inhalation, à une quantité inconnue de fénitrothion (voir Annexe II.2). Cette personne a présenté des symptômes d'intoxication non spécifiques (nausée, vue brouillée, diarrhée, crampes abdominales, faiblesse musculaire, confusion et trémulations) ainsi qu'une chute du taux de cholinestérase et des troubles musculaires qui ont duré plusieurs mois.

4.1.4 POTENTIALISATION DE LA TOXICITÉ AIGUË

Il n'y a pas eu d'étude d'IBT pour évaluer l'effet de potentialisation qui existe entre le fénitrothion et d'autres pesticides ou les impuretés qui contaminent les préparations. La documentation passée en revue dans le document du CNRC (1976) ne révélait aucun signe de potentialisation entre le fénitrothion et plusieurs composés organophosphorés, notamment le malathion; cependant à dose faible, il y avait potentialisation entre le fénitrothion et le phosphamidon (voir Annexe II.3). Par la suite, Ramakrishna et Ramachandran (1978) ont étudié la potentialisation du malathion par le fénitrothion en administrant successivement les deux produits chimiques à des souris. Ils ont pu constater ainsi que le fénitrothion à doses sublétales est un agent synergique puissant. Par exemple, en administrant le malathion après un quart de la DL_{50} du fénitrothion (25 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1}), la DL_{50} du malathion devenait quatre fois plus petite (de 1223 à 355 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1}), ce qui équivaut à une toxicité accrue. D'après les auteurs, ce phénomène n'avait pas été observé auparavant parce que les deux produits chimiques étaient habituellement administrés simultanément.

Le pouvoir de sensibilisation cutanée du fénitrothion a été vérifié sur des cobayes albinos (Bioresearch 1982e). Quatre études ont été réalisées avec quatre préparations différentes contenant du Cyclosol 63 et/ou du Triton X100 ou du Triton X114. Dans le cas de chaque préparation, on a administré par voie intracutanée une dose initiale de 0,05 mL (0,007 mL IA), suivie de neuf injections de 0,1 mL de la même préparation échelonnées sur une période de quatre semaines. Une injection déchaînante de la même préparation était administrée après deux semaines. Bien que les deux préparations contenant du Cyclosol 63 et du Triton X100 ou du Triton X114 aient été considérées comme des irritants modérés de la peau, et les deux autres, comme des irritants légers de la peau, aucun signe de sensibilisation n'a été décelé quelle que soit la préparation.

4.2 TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE

Il existe plusieurs définitions de l'épreuve de toxicité subaiguë et de l'épreuve de toxicité chronique, mais pour les besoins de la présente monographie nous utiliserons celles de l'OMS (WHO 1958). L'épreuve de toxicité subaiguë est définie comme l'étude des effets du produit administré à doses répétées sur une période allant jusqu'à 10% de l'espérance de vie de l'animal. L'épreuve de toxicité chronique désigne l'étude des effets du produit administré à doses répétées sur une plus longue période, habituellement la plus grande partie de l'espérance de vie des espèces dont la vie est courte, et parfois même, la vie entière et plus d'une génération de ces espèces.

4.2.1 TOXICITÉ SUBAIGUË

4.2.1.1 Toxicité subaiguë dans les études sur l'alimentation

IBT n'a réalisé qu'une seule étude sur la toxicité subaiguë du fénitrothion dans l'alimentation; il s'agissait d'une étude d'une durée de 2 à 3 mois réalisée chez l'homme (IBT 1972; IBT n^{o} F9999). Cette étude a été jugée invalide. On a proposé de la remplacer par d'autres qui existaient déjà, dont une étude de toxicité aiguë qui a été citée dans le document du CNRC (1976). Cette étude (Nosal et Hladka 1968) a consisté à administrer une dose orale unique (0,042-0,33 mg.kg de poids^{-1}) de fénitrothion à 24 sujets, puis à déterminer la quantité du métabolite p-nitro-m-crésol (NC) présente dans l'urine. On a constaté que la quantité de NC éliminée était directement proportionnelle à la dose. De plus, les taux de cholinestérase se maintenaient à l'intérieur des gammes normales. Bien que la présence de p-nitro-m-crésol constitue un indicateur de l'exposition au fénitrothion plus sensible que le dosage de la cholinestérase, elle n'indique rien au sujet des dangers qui menacent les humains. Nosal et Hladka (1968) ont donné une concentration sans effet apparent (CSEA) supérieure à 0,33 mg.kg de poids^{-1} pour l'inhibition de la cholinestérase; mais, en raison des écarts trop grands entre les études, on ne peut comparer cette valeur à la CSEA (0,1 mg.kg de poids^{-1}) déterminée dans l'étude d'IBT n^{o} F9999, déclarée invalide.

Nous avons traité de l'autre étude-substitut dans la section sur l'inhalation (4.2.1.2). À notre avis, les études par l'inhalation ne peuvent se substituer adéquatement aux études sur l'alimentation. Dans ce cas, ni les doses ni l'exposition n'avaient été définies; la CSEA ne peut donc être déterminée. Par conséquent, cette étude n'est pas très utile pour établir des critères dose-réponse.

Le tableau 4-4 résume les effets signalés dans les études de toxicité subaiguë (qui sont décrites en détail dans l'Annexe II.4). Comme c'est le cas pour la plupart des pesticides organophosphorés (Hayes 1982), le fénitrothion inhibe la cholinestérase des érythrocytes, du plasma et du tissue cérébral. Des études récentes de toxicité subaiguë (Kadota et Miyamoto 1975; Ecobichon et Zelt 1979; Trottier et coll. 1980; Durham et coll. 1982), ont pratiquement confirmé les données des études antérieures. Il semble y avoir une diminution proportionnelle à la dose pour toutes les activités cholinestérasiques, la chute étant la plus marquée dans le cas de la cholinestérase cérébrale. Apparemment, le retour à une activité normale se ferait le plus rapidement dans le cas de la cholinestérase plasmatique et le plus lentement dans le cas de la cholinestérase cérébrale, bien que la durée de la période de rétablissement soit, elle aussi, fonction de la dose. À dose élevée, 13 mg.kg de poids^{-1}, les rats redevenaient normaux 30 jours après le retrait du fénitrothion (Kimmerle 1962) (voir Annexe II.4). Dans les études où le sexe de l'animal était indiqué, les femelles semblaient plus sensibles à l'inhibition de la cholinestérase que les mâles (tableau 4-4).

Tableau 4-4. Résumé des concentrations sans effet apparent (CSEA) et des concentrations-seuils tirées des études sur la toxicité subaiguë du fénitrothion (voir Annexe II.4 pour plus de détails).

Dosage (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Espèce	Voie d'administration	Durée	Description des effets	Concentration-seuil	CSEA
					(mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	
0-10	rat	orale		Baisse de l'activité de la ChE		
			90 d	- sang entier	3,7[a]-5,0	0,8[a]
			30-90 d	- plasma	3,7[a]-5,0	0,8[a]-2,5
			30-90 d	- érythrocyte	3,7[a]-5,0	0,8[a]-2,5
			30 d	- cerveau	2,5	
			13-16 sem.	- symptômes oculaires et généralisés d'intoxication	6[a]	-
	chiens	orale	98 d	- inhibition de la ChE du sang entier, du plasma et des érythrocytes	9	2
	mouton	orale	60 d	- inhibition de la ChE du plasma	3	-
	vache	orale	90 d		-	3
	caille	orale	4 sem.	- inhibition de la ChE du sang entier chez les femelles	5 ppm	1.5 ppm
				- inhibition de la ChE du sang entier chez les mâles	15 ppm	
10-50	rat	orale	5 d	- troubles du sommeil induit par la pentobarbitone et de l'activité de la monooxygénase des microsomes hépatiques	50	-
	poules	orale	3-4 sem.	- légère perte de poids	16,7	-
				- symptômes d'intoxication	33,4	-

[a] Les chiffres originaux étaient exprimés en ppm dans la nourriture. Ils sont convertis en mg.kg de poid^{-1}.d^{-1} (on suppose qu'un rat de 0,4 kg consomme 16 g de nourriture par jour) (Altman et Dittmer 1974).

4.2.1.2 Toxicité subaiguë dans les études sur l'inhalation

Trois études importantes sur l'inhalation ont été signalées dans le document du CNRC (1976) (voir l'Annexe II.5 qui traite de ces études), mais l'exposition et les résultats de l'une d'entre elles, Sumitomo (1973), étaient citées de façon inexacte. La CSEA s'élève à 7 $mg.m^{-3}$ chez les rats et la concentration minimale causant apparemment l'inhibition de cholinestérase à la fois chez les rats et les souris est de 15 $mg.m^{-3}$ (Sumitomo 1973). Une étude de l'OMS (1973), traite des effets sur l'homme du fénitrothion appliqué à l'intérieur sous forme d'un jet résiduel (laissant 2 $g.m^{-2}$ sur les murs). Les préposés à la vaporisation ont présenté une chute de la cholinestérase variant de légère à moyenne. Une troisième étude a été réalisée sur la vaporisation d'un champ avec du fénitrothion à 5% dans le sud du Nigeria (Vandekar 1965). On a choisi cette étude pour remplacer celle d'IBT (F9999) citée à la section 4.2.1.1. La vaporisation, qui a duré deux jours, a été suivie dès le lendemain d'une baisse importante des niveaux de la cholinestérase qui s'est maintenue pendant une semaine. Ni l'exposition ni la dose n'avaient été définies dans cette étude. On peut se demander s'il s'agit là d'une étude de rechange convenable pour l'étude d'IBT nº F9999 (voir Section 4.2.1.1) qui donnait une CSEA de 0,1 mg.kg de $poids^{-1}.d^{-1}$ pour l'inhibition de la cholinestérase chez les humains exposés par voie orale au fénitrothion.

Une étude récente sur l'inhalation (par le nez seulement) réalisée chez le rat (Breckenridge et coll. 1982) étayait les résultats de Sumitomo (1973). Les rats exposés à des concentrations de 6,7 , 20,0 et 60,0 mg de fénitrothion/d'air, deux heures par jour pendant trente jours, ont présenté une inhibition proportionnelle à la dose des cholinestérases du plasma, des érythrocytes et du cerveau ainsi que des carboxylases rénales et hépatiques (voir Annexe II.5 pour plus de détails).

On croit maintenant que le contact cutané est la principale voie d'exposition dans la plupart des cas (Wolfe et coll. 1972), mais l'exposition par inhalation peut avoir une importance capitale pour certains groupes. Par exemple, il est possible que les pilotes inhalent des concentrations importantes de fénitrothion au cours de l'application aérienne (McCarthy 1976).

4.2.2 TOXICITÉ CHRONIQUE

L'une des trois études sur la toxicité chronique réalisées par IBT a été déclarée invalide (voir Annexe IV.0). Il s'agit d'une étude sur les effets du fénitrothion administré par voie orale à des chiens[α] pendant un an (Sumitomo 1975c; IBT nº C1667); on l'a remplacée par une

---

[α] Une étude de 90 jours sur les effets subaiguës du fénitrothion administré par voie orale, jugée invalide, a aussi été réalisée (Sumitomo 1975c; IBT nº C9997). Cette étude n'a pas été citée dans le document du CNRC (1976).

des études valides d'IBT (Sumitomo 1975c; IBT nº 651-0998) qui portait sur l'administration de fénitrothion par voie orale à des chiens, durant deux ans. Les résultats obtenus dans cette dernière étude (Annexe II.6) ressemblent beaucoup à ceux de l'étude d'un an.

Comme les études sur les effets subaigus, les études récentes sur les effets chroniques (Kadota et coll. 1975a; IBT 1978; Ecobichon et coll. 1980) ont essentiellement confirmé les résultats des études antérieures citées dans les documents du CNRC (voir le résumé au tableau 4-5, et l'Annexe II.6 pour plus de détails). Les effets observés étaient essentiellement les mêmes que ceux signalés dans les études plus courtes (diminution liée à la dose des activités mesurées de toutes les cholinestérases) sauf que, contrairement à ce qui s'est passé dans les études de toxicité subaiguë, la cholinestérase plasmatique semble être la plus sensible tandis que la cholinestérase cérébrale semble être la plus résistante. Les concentrations-seuils pour l'inhibition de cholinestérase étaient plus faibles (jusqu'à 10 fois) dans les études chroniques que dans les études subaiguës. Chez le rat, il semble y avoir une diminution de la prise de poids aux doses élevées, c'est-à-dire 100 mg.kg de nourriture^{-1} (4 mg.kg de poids^{-1}) (Sumitomo 1975b).

Après la publication des documents du CNRC sur le fénitrothion, une étude sur la toxicité chronique du produit chez les singes a été signalée par IBT (IBT 1978); celle-ci a par la suite été déclarée valide par Santé et Bien-être social Canada (voir Annexe II.6). Comme dans les autres études sur la toxicité chronique, les cholinestérases plasmatiques et érythrocytaires étaient affectées à une dose plus faible que la cholinestérase cérébrale. On a mis en doute la fiabilité des valeurs d'activité cholinestérasique présentées dans cette étude en raison des grandes variations dues à la méthode d'essai (Sumitomo 1984). Les électromyogrammes des animaux testés présentaient une augmentation légère, mais régulière et liée à la dose de la durée de l'activité au point d'insertion du nerf au muscle triceps. D'après les auteurs, ce phénomène pourrait s'expliquer soit par la dénervation partielle des muscles, soit par une sensibilité accrue de la membrane musculaire. La dénervation n'a pu être démontrée sans équivoque, étant donné l'absence d'activité spontanée au repos. Par ailleurs, l'allongement de la période d'activité au point d'insertion pourrait correspondre à une excitation accrue de la membrane musculaire (IBT 1978). Cet effet était très peu marqué et les photographies histopathologiques étaient de mauvaise qualité, ce qui rendait l'observation difficile (Sumitomo 1984).

4.3 NEUROTOXICOLOGIE

La section sur la neurotoxicité du document du CNRC (1976) est basée sur une étude d'IBT considérée invalide (Sumitomo 1972d; IBT nº 8580-09445), pour laquelle Santé et Bien-être social Canada a trouvé cinq études de remplacement (voir Annexe IV.0). Deux de ces études (Carshalton 1962; Kimmerle 1962) étaient mentionnées dans l'étude de la FAO/OMS (1970) annexée au document du CNRC (1976). Au tableau 4-6, on

Tableau 4-5. Résumé des concentrations sans effet apparent (CSEA) et des concentrations-seuils tirées des études sur la toxicité chronique du fénitrothion (voir Annexe II.6 pour plus de détails).

Dose (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Espèce	Voie d'administration	Durée	Description des effets	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})
0-10	rat	orale	63-104 sem.	diminution de la ChE		
				- plasma	0,2[α]-5,0	0,1[α]-1,0
				- erythrocytes	0,4[α]-5,0	1,0
				- cerveau	0,4[α]-5,0	1,0
				- CE rénale	5,0	-
				- Ce hépatique	0,5	-
				- perte de poids chez les mâles	4[α]	-
				- détérioration temporaire de l'état général et perte de poids	10-11	-
				- dilatation cystique des glandes mammaires variant de légère à marquée chez les femelles	4[α]	-
				- aucun effet du point de vue hématologique, urinaire ou anatomo-pathologique	-	6-11
	chien[β]	orale	24 mo.	- inhibition de la ChE du plasma	0,9[γ]	-
				- aucun effet sur la chimie du sang et de l'urine, du point de vue hématologique, anatomo-pathologique et histologique	-	6,0[γ]
	singe[β]	orale	24 mo.	ChE diminuée		
				- plasma	2,0	0,5
				- érythrocytes	2,0	0,5
				- cerveau	-	2,0
				- augmentation légère, mais régulière et liée à la dose de l'activité au point d'insertion sur l'EMG	0,1	-

[α] Les chiffres originaux étaient exprimés en ppm dans la nourriture. Ils ont été convertis en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} pour un rat pesant 0,4 kg et consommant 16 g de nourriture par jour (Altman et Dittmer 1974).

[β] D'après une seule étude.

[γ] Les chiffres originaux étaient exprimés en ppm dans la nourriture. Ils ont été convertis en mg.kg de poids^{-1}.D^{-1} pour un chien pesant 15 kg et consommant 450 g de nourriture par jour (Altman et Dittmer 1974).

Tableau 4-6. Résumé des concentrations sans effet apparent (CSEA) et des concentrations-seuils tirées des études sur la neurotoxicité du fénitrothion (voir Annexe II.7 pour plus de détails).

Dose (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Espèce	Voie d'administration	Durée	Description des effets	Concentration-seuil	CSEA
					(mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	
0-10	rat[a]	orale	dose unique	- au cours de la vérification des réflexes d'évitement, diminution du nombre de réponses positives conditionnées	4	-
10-50	lapin[a]	orale	12 sem.	- diminution de la vitesse de conduction du nerf sciatique - inhibition de la ChE - destruction partielle des fibres myélinisées du nerf sciatique - symptômes d'intoxication	10	-
5-500	poule	orale	dose unique	- ataxie motrice, diminution de l'activité motrice spontanée, respiration irrégulière - certains signes de fibres dégénérées dispersées dans la moelle épinière	400-500	-

[a] Basé sur une seule étude.

trouvera un résumé des études sur les effets neutotoxiques du fénitrothion (dont les détails se trouvent à l'Annexe II.7).

L'une des études spécialement commandées à la Sumitomo Chemical Co. (1977) consistait à administrer à des poules, deux doses de Sumithion technique à une concentration de 500 mg.kg de poids^{-1} et à intervalle de trois semaines (voir Annexe II.7). Trois des seize poules mourraient après la première dose et trois autres, après la seconde. La plupart des autres poules ont présenté des signes manifestes de paralysie (pertes d'équilibre et de coordination des pattes) peu de temps après l'administration du produit, mais les symptômes ont disparu 4 à 9 jours après le traitement.

L'autre étude commandée spécialement, Sumitomo (1976), a aussi été citée dans Kadota et coll. (1975b) (voir Annexe II.7). Dans une étude préliminaire comportant l'administration de doses de 250, 500 et 1 000 mg.kg de poids^{-1}, la DL_{50} observée s'élevait à 500 mg.kg de poids^{-1} pour les poules. La DL_{50} leur a été administrée deux fois, à intervalle de trois semaines. Cinq des seize oiseaux sont morts dans les premières 24-48 heures et les symptômes d'intoxication (ataxie motrice, diminution de l'activité motrice spontanée et respiration irrégulière) sont apparus rapidement pour disparaître peu de temps après, comme dans l'étude de Sumitomo (1977). Après la deuxième dose, les symptômes sont réapparus chez les poules ayant survécu.

Lehotsky et Ungvary (1976) ont constaté que le fénitrothion modifiait le réflexe conditionné d'évitement chez les rats mâles (voir Annexe II.7). Chez les rats traités à l'aide d'une dose unique de 100 mg.kg^{-1} par voie orale (on ne sait s'il s'agit du poids de l'animal ou du poids de la nourriture), le nombre de réponses conditionnées est tombé à 54% dans les deux heures suivant le traitement (il était de 95% chez les témoins); cependant, l'extinction des réponses était plus lente que dans le groupe témoin.

Lehotsky et Ungvary (1976) ont aussi exposé des lapins à des doses orales de fénitrothion de 10 mg.kg^{-1}.d^{-1} pendant huit semaines ou de 25 mg.kg^{-1}.d^{-1} pendant quatre semaines (on ne sait s'il s'agit du poids de l'animal ou du poids de la nourriture). Les deux doses ont entraîné une réduction de la vitesse de conduction des nerfs sciatiques et l'examen histopathologique a révélé que les fibres myélinisées du nerf sciatique n'étaient détruites que chez les lapins ayant reçu la dose de 10 mg.kg^{-1}. D'après ces observations, les effets neurotoxiques sont plus susceptibles de se manifester après une exposition prolongée. Les animaux ayant reçu la dose de 10 mg.kg^{-1} ne présentaient aucun signe évident d'intoxication bien que, par rapport aux témoins, leur taux de cholinestérase dans le sang entier était d'environ 50%. Les lapins traités avec la dose de 25 mg.kg^{-1} présentaient des signes manifestes d'intoxication, mais on n'a noté aucun changement anatomo-pathologique. Ces résultats ne concordent pas du tout avec ceux de Fullerton et Barnes (1966) qui n'avaient observé des changements marqués de la

vitesse de conduction nerveuse qu'après des changements anatomopathologiques importants. D'après les auteurs, la vitesse de conduction nerveuse pourrait être un indicateur précoce des effets neurotoxiques. Notons que les résultats de l'étude réalisée par Lehostsky et Ungvary (1976) ainsi que la méthode expérimentale utilisée ont été remis en question (Ecobichon 1983).

Dans le document du CNRC (1976), on affirmait, en se basant sur la documentation très peu abondante qui existait à l'époque qu'aucun effet neurotoxique n'était observé chez les poules. Des études plus récentes indiquent qu'il faudrait réexaminer cette question, en appliquant des techniques plus modernes.

4.3.1 NEUROTOXICITÉ RETARDÉE

Certains composés organophosphorés ont des effets neurotoxiques retardés qui même si le mécanisme n'est pas entièrement élucidé, ne semblent pas liés à l'inhibition de l'enzyme cholinestérase. La neurotoxicité retardée est caractérisée par une faiblesse des pattes qui apparaît environ 8-14 jours après l'exposition, et par une démyélinisation irréversible des systèmes nerveux central et périphérique (Eto 1974). Des lésions dégénératives apparaissent au niveau de la partie distale des axones longs de la moelle épinière et des nerfs périphériques comme le nerf sciatique.

On a montré que les chats et les poules étaient les indicateurs des effets neurotoxiques les plus sensibles. Etant donné que la poule réagit à peu près comme les humains à l'intoxication (CNRC 1983), c'est habituellement l'espèce que l'on choisit pour les épreuves de neurotoxicité. Le TOCP[α], qui est le meilleur exemple connu d'un organophosphate neurotoxique, sert souvent à provoquer une réaction positive au cours de ces épreuves.

Si l'on compare les relations structure-activité du fénitrothion à celles du TOCP et des autres composés qui provoquent une réaction de neurotoxicité retardée, le fénitrothion ne devrait pas entraîner ce genre de réaction (pour plus de détails, voir Eto 1974).

On a laissé entendre que plus l'exposition à un composé neurotoxique dure, plus les effets apparaissent à des doses faibles (CNRC 1977a, b). Mais comme la plupart des études sur la neurotoxicité retardée du fénitrothion ne sont fondées que sur une ou deux applications, il est impossible de confirmer cette hypothèse dans le cas du fénitrothion.

[α] TOCP - tri-o-crésyl phosphate.

Certaines des études de remplacement et des nouvelles études mentionnées ci-haut (Section 4.3) portent aussi sur la neurotoxicité retardée. Les symptômes courants de neurotoxicité retardée, faiblesse retardée des pattes et dégénérescence des nerfs sciatiques et de la moelle épinière (Eto 1974), n'ont pas été signalés dans l'étude de Sumitomo (1976, 1977) contrairement aux effets neurotoxiques aigus. Ni Carshalton (1962) ni Kimmerle (1962) n'ont signalé de paralysie malgré la présence de quelques fibres dégénérées dispersées dans la moelle épinière d'une poule (Carshalton 1962). D'après des études inédites d'Ecobichon (1983) consistant à traiter des poules avec 500 mg de fénitrothion.kg de poids^{-1}.d^{-1}, il n'y avait aucun modification des paramètres physiologiques, biochimiques ou morphologiques qui serait indicative d'une réaction de neurotoxicité retardée.

4.4 REPRODUCTION ET POUVOIR TÉRATOGÈNE

Les effets du fénitrothion sur la reproduction n'ont pas été très bien étudiés chez les animaux de laboratoire en 1975 et depuis, une seule étude a été publiée à ce sujet. Trois des études antérieures avaient été réalisées par IBT et ont été considérées valides après examen par Santé et Bien-être social Canada. On trouvera au tableau 4-7 un résumé des études portant sur l'effet du fénitrothion sur la reproduction des animaux de laboratoire (voir Annexe II.8 pour plus de détails).

Aucun effet tératogène ou sur la reproduction n'a été signalé chez le lapin, le canard ou la caille, mais les rats ayant reçu une dose de 4 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} avaient une portée moins nombreuse et les petits avaient un poids plus faible (Hazelton Lab. 1974). Cette dose correspond à moins d'un centième de la DL_{50} pour les rats (tableau 4-2). D'après une étude publiée après le document du CNRC (1976), on a inoculé des embryons de poulet par injection dans le vitellus de 0,1, 0,5 et 1% de fénitrothion dans 0,1 mL d'eau (c'est-à-dire une solution contenant 0,0001, 0,005 et 0,001 mg de fénitrothion); dans tous les cas, on a constaté une diminution de la faculté d'éclosion (Paul et Vadlamudi 1976). Des malformations (griffes tordues), une faiblesse des pattes et une démarche anormale apparaissaient aussi chez les poussins. Les embryons ont semblé beaucoup plus sensibles au cours des premiers stades de la période d'incubation. On ignore ce que ce genre d'études signifie du point de vue de la reproduction des mammifères.

4.5 POUVOIR MUTAGÈNE

Dans le document du CNRC (1976), on n'attribuait au fénitrothion qu'un "faible pouvoir mutagène" dans les conditions expérimentales spécifiées. Cette affirmation était basée sur la documentation très peu abondante qui existait à l'époque et qui ne comptait aucune étude d'IBT. D'après Miyamoto (1977) de la Sumitomo Chemical Company, citée dans le

Tableau 4-7. Résumé des concentrations sans effet apparent (CSEA) et des concentrations-seuils tirées des études sur les effets du fénitrothion sur la reproduction[α] (voir Annexe II.8 pour plus de détails).

Espèce	Voie d'administration	Durée	Description des effets	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})
rat	orale	3 générations	- perte de poids chez les parents - réduction du nombre de petits dans la portée et de leur poids	4[β]	0,4[β]
lapin	orale	12 d		-	1
canard	orale	1 génération		-	100 mg.kg-de nourriture^{-1}
caille	orale	1 génération		-	10 mg.kg-de nourriture^{-1}
poulet (oeufs)	inoculation dans l'espace vitellin	1-8 d	- malformation (notamment griffes tordues), faiblesse des jambes, démarche anormale - faculté d'éclosion réduite	1 x 10^{-4}[γ] mg	-

[α] Ces chiffres ne sont basés que sur une seule étude.

[β] Les chiffres originaux étaient exprimés en ppm dans la nourriture. Ils ont été convertis en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} pour un rat de 0,4 kg consommant 16 g de nourriture par jour (Altman and Dittmer 1974).

[γ] Il s'agit d'une dose de 1% de fénitrotion dans 0,1 mL d'eau.

document du CNRC (1977a), ni le fénitrothion ni ses métabolites n'étaient mutagènes selon des tests réalisés avec plusieurs souches de Salmonella typhimurium. D'après lui, il n'y avait pas non plus d'augmentation statistiquement significative des effets des gènes létaux dominants chez les rats ou les souris malgré des augmentations sporadiques, statistiquement non significatives chez les rats (voir tableau 4-8 pour un résumé des données sur le pouvoir mutagène et l'Annexe II.9 pour plus de détails).

Plusieurs rapports ont été publiés depuis celui du CNRC (1976). Dans une étude réalisée avec quatre générations de rats, Benes et coll. (1975) n'ont trouvé aucune augmentation du nombre de cassures ou d'échanges chromosomiques ni de la fréquence des gènes létaux dominants. Mais comme les auteurs n'ont pas tenu compte des animaux dont tous les foetus se sont résorbées, il se peut que certains effets aient été masqués. Degraeve et coll. (1980) ont fait remarquer que les mutations létales dominantes ne peuvent s'observer si le composé étudié provoque des pertes avant la nidation de l'oeuf. Au cours des épreuves réalisées chez la souris (MLD) avec plusieurs insecticides OP on n'a observé aucune augmentation du pourcentage. Cependant, le nombre de pertes augmentait dans le cas de certains produits chimiques (mais pas avec la fénitrothion). Ces mêmes produits présentaient un pouvoir mutagène élevé chez des levures (mutations progressives ad 6).

Dans une des séries d'études sur le pouvoir mutagène de plusieurs pesticides, Njagi et coll. (1980) ont signalé que le fénitrothion s'est révélé négatif dans une épreuve sur la létalité récessive liée au chromosome X de la mouche à fruit, Drosophila melanogaster. Dans les études sur le plant de fève, Vicia faba, il y avait signe d'inhibition mitotique, formation d'un noyau pycnotique et condensation prématurée des chromosomes (Gopalan et Njagi 1979; Njagi et Gopalan 1981).

Tableau 4-8. Résumé des études sur le pouvoir mutagène du fénitrothion.

Espèce	Type de test (dose en mg.kg de nourriture^{-1})	Voie d'administration	Description des effets
rat	(3 gén.) GLD[a] (10, 40 et 80)	orale (nourriture)	-aucun effet observé
rat	(4 gén.) GLD[a] (0, 10, 40, 80)	orale (nourriture)	-aucune augmentation dans la fréquence de GLD
rat	GLD (2, 7, 20)	orale (nourriture)	-augmentation sporadique des GLD (statistiquement non significative)
souris	GLD (20 ou 200 mg.kg de poids^{-1})	orale (nourriture)	-aucun effet statistiquement significatif
souris et *Salmonella typhimurium* G 46	épreuve sur l'hôte (100 et 200 mg.kg de poids^{-1})	oral ou intramusculaire	-aucune augmentation de la fréquence de mutation
S. typhimurium TA 100 et TA 98	fénitrothion et principaux métabolites (dissous dans le DMSO, 1, 10, 100 et 1000 µg/milieu)		-le *m*-hydroxyméthyl fénitrothion donnait un nombre légèrement plus élevé (2 à 3 fois) de colonies en réversion
S. typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538	Test d'Ames (0.01-10 mg de fénitrothion/disque testé)		-résultats négatifs d'après le test d'Ames pour ce qui est de la réversion et de l'altération de l'ADN
Escherichia coli KI2 et coli-phage			-"faible" pouvoir mutagène et radiométique
Drosophila	Test génétique Muller-5		-aucun signe de létalité récessive sur le chromosome X
Vicia faba	examens des aberrations chromosomiques (100 ppm à 50% d'IA pendant 120 min)		-inhibition mitotique, formation de noyaux pycnotiques et condensation prématurée des chromosomes

[a] Épreuve de reconnaissance des gènes létaux dominants.

ANNEXE I.0

AVIS

CONCERNANT LES RAPPORTS DE CE SOUS-COMITÉ QUI CONTIENNENT DES DONNEES PROVENANT DE INDUSTRIAL BIOTEST LABORATORIES

Piclorame: les effets de son utilisation comme herbicide sur l'état de l'environnement. 1974. CNRC n° 13685

Endosulfan: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. CNRC n° 14099

Fénitrothion: effets de son utilisation sur l'état de l'environnement, et sa chimie. 1976. CNRC n° 14105

Fénitrothion: effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers - situation actuelle. 1977. CNRC n° 16074

Comptes rendus du symposium sur le fénitrothion: les effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers. 1977. CNRC n° 16073

Bacillus thuringiensis: ses effets sur l'état de l'environnement. 1977. CNRC n° 15386

Polychlorobiphényles: critères biologiques pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. 1979. CNRC n° 16078

Ecotoxicologie du chlorpyrifos. 1979. CNRC n° 16080

Carbofurane: critères pour interpréter les effets de son utilisation sur l'état de l'environnement. 1979. CNRC n° 16741

Il y a quatre ans environ, les autorités canadiennes et américaines se sont rendu compte d'irrégularités dans plusieurs rapports concernant des animaux et publiés par Industrial Biotest Laboratories Incorporated de Northbrook, Illinois, E.-U. Des chercheurs de Santé et Bien-être Canada avec leurs collègues américains de l'Environmental Protection Agency, en essayant de vérifier ces études, ont trouvé que les évaluations de la securité de 97 pesticides sont étayées, soit totalement, soit en partie, par les études provenant de Industrial Biotest Laboratories. D'après des tentatives de vérification, on trouve qu'une proportion considérable des études n'est pas valable. Ces organismes gouvernementaux ont demandé de refaire les études là où des renseignements nécessaires à l'évaluation des risques pour l'homme sont "suspects". On ne dispose pas encore des détails qui ont suscité leur demande.

Cet avis concerne les rapports suivants publiés par le Sous-comité des pesticides et des produits organiques industriels: piclorame, endosulfan, fénitrothion, Bacillus thuringiensis, polychlorobiphényles, chlorpyrifos et carbofurane. Dans ces documents figurent des études toxicologiques effectuées par les Laboratoires en question, études qui doivent être considérées "suspectes" à la lumière de la situation actuelle. Donc, en l'absence d'une validation sans équivoque, il faut éviter l'emploi des critères formulés selon les données provenant de Industrial Biotest Laboratories. Avec la publication d'autres renseignements sur la situation et d'études de remplacement, le Sous-comité examinera la nécessité de remettre à jour certains de ses rapports.

ANNEXE II.0

RESUMÉ DES ÉTUDES TOXICOLOGIQUES SUR LE FÉNITROTHION

Annexe II.1. Résumé des études sur les effets aigus du fénitrothion présent dans la nourriture.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})[α]	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[β])	Citée[γ] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Nosal et Hladka (1968)	humain (24) (sexe non précisé)	fénitrothion (98 à 100%) dans l'huile d'olive - doses: 2,5; 5; 10; 15 et 20 mg (0,042-0,33 mg.kg de poids^{-1})	orale (capsule)	Substitut pour IBT n^{0} F9999	CNRC (1976) (p. 133) CNRC (1977b) (p. 419)	-presque tout le p-nitro-m-crésol (NC) est rejeté au bout de 24 heures -la quantité de NC éliminée est directement proportionnelle à la dose -activité de la ChE du plasma et des érythrocytes normale sauf chez une personne qui présentait un niveau de PChE faible et qui s'est sentie malade pendant une à deux heures après le traitement			-âge des sujets testés non précisé
Keith et Mulla (1966)	canard malard (6)	fénitrothion (tech.) dans l'huile de maïs - doses: 25-200 - durée de l'observation: 10 jours	orale (en capsule)	-pourrait se substituer à IBT n^{0} J9992	CNRC (1976) (p. 68)	-la DL_{50} (10 d) indiquée: 100-150 mg.kg de poids^{-1}			-aucune donnée sur le sexe des oiseaux -réalisé sur six animaux seulement -doses exactes non clairement indiquées
Mise à jour IBT (1971g)	canard malard	Sumithion (tech. - 97,1%)	-	INVALIDE (IBT n^{0} J9992)	-				
Kadota et Miyamoto (1975)	Caille du Japon (8 mâles; 8 femelles)	Sumithion (tech. - 97%) dans du Tween 80 à 10% -doses: 67,8; 95; 133; 186 et 260	orale	-pourrait se substituer à IBT n^{0} J9992	-	-DL_{50} (2 semaines) indiquée: 115 (80-166) et 140 (105-186) mg.kg de poids^{-1} respectivement pour les mâles et les femelles (limite de confiance de 95%) -diminution de l'activité motrice spontanée et légère ataxie motrice à 67,8 mg.kg de poids^{-1} et plus -la gravité des symptômes était proportionnelle à la dose-réponse	-	67,8	-méthode d'administration par voie orale non spécifiée -donne le temps de rétablissement pour une dose de 260 mg.kg de poids^{-1} alors que tous les animaux sont morts à cette dose

Annexe II.1. (Suite)

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})[a]	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[b])	Citée dans monographie du CNRC[v]	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
IBT (1971h)	faisan (30 mâles, 30 femelles)	Sumithion (tech. - 97,1%) -doses: 0; 14,7; 21,5; 31,6; 46,4 et 68,1	orale (gavage)	Valide (IBT n^{0} J9993)	-	-DL_{50} (21-d) indiquée: 34,5 mg.kg de poids^{-1} -dose létale minimale: 14,7 mg.kg de poids^{-1} (40% de morts)	-	14,7	-identité du produit testé non confirmée -dose imprécise (seringue incorrecte) -aucun témoin -solvant non spécifié -dose-réponse aléatoire chez les femelles
Kadota et coll. (1975b) ou Sumitomo (1976)	poule (18)	Sumithion (tech. - 97,2%) dans du Tween 80 à 10% -doses: 250; 500; 1000 -durée de l'observation: 5 sem.	orale (gavage)	-	-	-DL_{50} (10-d) calculée: 500 mg.kg de poids^{-1} -faiblesse des pattes et manque de coordination des jambes observés à partir de 250 mg.kg de poids^{-1}	-	250	-seulement trois doses réparties sur une très grande gamme pour obtenir la DL_{50}
IBT (1971i)	chien beagle (16)	Sumithion (tech.- 97,1%) -doses: 0,0-4640,0	orale (capsule)	Valide (IBT n^{0} J9994)	-	-dose létale minimale observée: 681 mg.kg de poids^{-1} (indiquée) -dose émétique minimale: 215 mg.kg de poids^{-1} -convulsions cloniques et ataxie signalées à partir de 316 mg.kg de poids^{-1}	-	215	-identité du produit testé non confirmée -données manquantes dans le rapport final -aucune information sur la lignée ou la santé des chiens dans les données de départ -réaction émétique

Annexe II.1. (Suite)

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})[α]	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[β])	Citée[γ] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
IBT (1971c)	canard malard (30 mâles, 30 femelles)	Sumioxon pur dans l'huile de maïs -doses: 0; 10,00; 14,70; 21,60; 31,75 et 46,67	orale (gavage)	Valide (IBT n^0 J102)	-	-DL_{50} (21-d) indiquée: 12,50 mg.kg de poids^{-1} (limites de confiance à 95%, 8,06-19,38) -40% de morts à la dose la plus faible, 10,00 mg.kg de poids^{-1}	-	10,0	-aucune information sur l'origine, l'âge ou la provenance des oiseaux -aucune donnée de départ sur leur consommation alimentaire
IBT (1971d)	faisan (30 mâles, 30 femelles)	Sumioxon pur dans l'huile de maïs -doses: 0; 3,16; 4,64; 6,81; 10,00 et 11,47	orale (gavage)	Valide (IBT n^0 J103)	-	-DL_{50} (21-d) calculée: 10,60 mg.kg de poids^{-1} (limites de confiance à 95%, 8,55-13,14) -mortalité accrue à 6,81 mg.kg de poids^{-1} (30% de morts)	-	6,81	-source de produit testé non précisée -aucune information sur l'origine, l'âge ou la provenance des oiseaux -aucune donnée de départ sur leur consommation de nourriture
IBT (1971a)	chien beagle (8)	Sumioxon pur -doses: 10,0; 14,7; 21,5; 31,6; 46,4; 68,1; 100,0 et 147,0	orale (capsule)	Valide (IBT n^0 J100)	-	-tous les animaux présentaient de la salivation, de la diarrhée et de l'ataxie en l'espace de trois heures -les animaux ayant reçu >68 mg.kg de poids^{-1} sont morts en l'espace d'une à deux heures		10	-aucune précision sur le mode d'administration orale -on n'a pu se procurer le protocole d'étude proposé
IBT (1971e)	canard malard (7 mâles, 6 femelles)	p-nitro-m-crésol (pur à 99,6%) -1,00; 1,47; 2,15; 3,16; 4,64 et 6,81 g.kg de poids^{-1}	orale (capsule)	Valide (IBT n^0 J104)	-	-dose émétique minimale indiquée: 1,47 g.kg de poids^{-1} -dose létale minimale indiquée: >6,81 g.kg de poids^{-1}	-	1470	-aucune information sur l'origine, l'âge ou la provenance des canards -on n'a pu se procurer le protocole d'étude -rapport final indique qu'un examen pathologique a été réalisé alors qu'aucun animal n'est mort ou n'a été autopsié au cours de l'étude

Annexe II.1. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})[α]	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[β])	Citée[γ] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
IBT (1971f)	faisan (30 mâles; 30 femelles)	p-nitro-m-crésol (pur à 99,6%) -doses: 0; 1,00; 1,47; 2,15; 3,16 et 4,64 g.kg de poids^{-1}	orale (capsule)	Valide (IBT n^{0} J105)	-	-DL_{50} indiquée: >4,64 g.kg de poids^{-1} (aucune mention de réaction émétique) -dose létale min.: 4,64 g.kg de poids^{-1}		4,64	-aucune information sur l'origine, l'âge ou la provenance des oiseaux -aucune mention de réaction émétique
IBT (1971b)	chien beagle (4 mâles; 3 femelles)	p-nitro-m-crésol (pur à 99,6%) -doses: 0,215; 0,316; 0,464; 0,681; 1,00; 1,47 et 4,64 g.kg de poids^{-1}	orale (capsule)	Valide (IBT n^{0} J101)	-	-dose émétique minimale: >0,681 g.kg de poids^{-1} et ≤1,00 g.kg de poids^{-1}			-aucune information sur la préparation, l'origine, l'âge ou la provenance des chiens -résultats non indiqués dans le cas d'un animal (dose maximale) -réaction émétique chez trois des huits animaux à dose plus élevée
Bioresearch[δ] (1982a) #50322	rat (albinos) a) (12 mâles; 12 femelles) b) (60 mâles; 60 femelles)	fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (24%) et Triton X114 (3%) dans de l'eau distillée (59%) doses: a) étude de détermination de la gamme: 1 000; 2 500; 5 000; 1 750; 3 500 et 4 200 b) étude sur la DL_{50}: 2 500; 2 871,7; 3 298,8; 3 789,3; 4 352,8; et 5 000,0 dans un volume de 10 mL.kg de poids^{-1} - durée d'observation: 14 d	orale (gavage)	-	-	-signes de toxicité, notamment dos bossu, larmoiement, ptyalisme, coloration du périnée, épistase, léthargie, ataxie, activité motrice réduite, trémulations, dyspnée et bradypnée -les animaux qui survivent redeviennent normaux après 7 d -DL_{50} indiquée de 2 900 mg.kg de poids^{-1} (406 mg IA.kg de poids^{-1}) pour les femelles, 3 400 (476) pour les mâles et 3 400 (476) pour les 2 sexes -mortalité de 10% à la dose minimale, 2 500 mg.kg de poids^{-1} -mortalité se produisait généralement dans les trois premiers jours	-	2 500 (350 mg IA. kg de poids^{-1})	-on suppose que des signes de toxicité sont apparus à toutes les doses, mais ils n'ont pas été spécifiquement indiqués

Annexe II.1. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})[α]	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[β])	Citée dans[γ] monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Bioresearch (1982a) (suite) #50321	rat (albinos) (comme ci-haut)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec du Cyclosol 63 (24%) et du Triton X100 (3%) dans de l'eau distillée (59%) doses: a) étude de détermination de la gamme: comme précédemment b) etudé sur la DL_{50}: 2 500,0; 2 773,3; 3 076,5; 3 412,9; 3 786,1; 4 200 -durée d'observation, 14 d	orale (gavage)	-	-	-signes de toxicité comme ci-haut, les animaux redeviennent normaux en l'espace de 8 d -DL_{50} indiquée de 3 150 mg.kg de poids^{-1} (441 mg IA.kg de poids^{-1}) pour les femelles, 2 570 (385) pour les mâles et 3 100 (434) pour les 2 sexes -25% de mortalité à 2 500 mg.kg de poids^{-1} -la mort se produisait en général au cours des trois premiers jours	2 500 (350 mg IA.kg de poids^{-1})	-comme ci-haut
#50273	rat (albinos) (comme ci-haut)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec du Triton X114 (14%) dans de l'eau distillée (72%) doses: a) étude de détermination de la gamme: 1 000; 2 500; 5 000; 500; 1 750; 3 500 b) étude sur la DL_{50}: 2 500,0; 2 871,7; 3 298,8; 3 789,3; 4 352,8; 5 000,0 -durée d'observation, 14 d	orale (gavage)	-	-	-signes de toxicité en général comme ci-haut, animaux redeviennent normaux en l'espace de 5 jours -DL_{50} indiquée de 3 400 mg.kg de poids^{-1} (476 mg IA.kg de poids^{-1}) pour les femelles, 3 570 (500) pour les mâles et 3 550 (497) pour les 2 sexes -mortalité de 5% à 2 500 mg.kg de poids^{-1} -la mort se produisait en général au cours des deux premiers jours	2 500 (350 mg IA.kg de poids^{-1})	-comme ci-haut

Annexe II.1. (suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})[α]	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[β])	Citée dans[γ] monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Bioresearch (1982a) (suite) #50272	rat (albinos) (comme ci-haut)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X100 (14%) dans de l'eau distillée (72%) doses: a) étude de détermination de la gamme: comme précédemment b)étude sur la DL_{50}: 4 000,0; 4 337,9; 4 704,3; 5 101,7; 5 532,6; 6 000,0 -durée d'observation, 14 d	orale (gavage)	-	-	-signes de toxicité, notamment érection pileuse, dos bossu, activité motrice réduite, léthargie, dyspnée, trémulations -animaux redeviennent normaux en l'espace de 6 d -DL_{50} de 6 200 mg.kg de poids^{-1} (868 mg IA.kg de poids^{-1}) pour les femelles, 5 400 (756) pour les mâles et 5 650 (791) pour les 2 sexes -mortalité de 10% à 4 000 mg.kg de poids^{-1} -la mort se produisait généralement en l'espace de 24 h		4 000 (560 mg IA.kg de poids^{-1})	-comme ci-haut

[α] Les études sur la toxicité aiguë n'ont été réalisées qu'avec une seule dose.

[β] Aucune participation d'IBT, à notre connaissance.

[γ] Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[δ] Les auteurs ont reçu les études réalisées par Bioresearch après l'examen par le Comité associé.

Annexe II.2. Résumé des études sur la toxicité aiguë cutanée et oculaire du fénitrothion.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée dans[β] monographie du CNRC	Conclusions		Commentaires
						CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	
Kohli et al. (1974)	rat	fénitrothion a) dose unique de 0,1 mL (132 mg)	cutanée	-	CNRC (1976) (p. 83)	a) absorbée rapidement, sa concentration dans le plasma atteint un maximum après 8 h (47 µg.mL^{-1}) -45% absorbée en 24 h -diminution de la ChE varie en fonction de la concentration de fénitrothion dans le sang b) inhibition totale de ChE du sang entier -animaux moribonds et présentant des trémulations allants de légères à intenses		
		b) deux doses de 0.5 mL (650 mg) à intervalle de 24 h						
Sumitomo (1972e)	lapin	fénitrothion	irritation des yeux	INVALIDE (IBT n° 601-04051)	CNRC (1976) (p. 83)			
MISE A JOUR Sumitomo (1981)	lapin (mâle albinos)	Sumithion (tech. - 96,5%)		Étude de remplacement pour IBT n° 601-04051	-			
	(9)	a) 0,1 mL dans un oeil de chaque lapin -l'oeil non traité sert de témoin -rinçage de l'oeil traité de 3 animaux 30 secondes après l'application	irritation des yeux			a) aucune lésion oculaire dans l'oeil rincé -légère hyperémie des conjonctives du groupe dont l'oeil traité n'a pas été rincé, qui disparaissait 48 h après l'application b) aucune lésion observée		
	(6)	b) 0,5 mL appliqué sur de la peau écorchée et de la peau intacte	irritation de la peau					-véhicule non mentionné
Ecobichon et al. (1977)	humain (femme)	fénitrothion et parties égales (1,5 mL) d'Aerotex 3 470, Toximul MP-8 + Atlox 3 409F et huile de maïs (18 onces)	cutanée et inhalation	-	-	-symptômes d'intoxication (nausée, vue brouillée + faiblesse musculaire) et diminution de la ChE (AChE + pChE du plasma) -effets musculaires durant plusieurs mois		-étude de cas - empoisonnement accidental -exposition indéterminée

Annexe II.2. (suite)

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions		Commentaires
						CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	
Bioresearch[γ] (1982b) #50328	lapin (albinos) (5 mâles; 5 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (24%) et Triton X114 (3%) dans l'eau distillée (59%) doses: 2 000 mg.kg de poids^{-1} (280 mg IA.kg de poids^{-1}) appliqués sur la peau scarifiée dans la région dorsale et couverte pendant 24 h -durée d'observation de 14 d	cutanée	-	-	-érythème et/ou oedème variant de léger à modéré -aucune mortalité		-aucune témoin -âge des animaux non indiqué
#50327	lapin (albinos) (5 mâles; 5 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (24%) et Triton X100 (3%) dans de l'eau distillée (59%) doses: comme ci-haut	cutanée	-	-	-érythème et/ou oedème variant de léger à modéré -aucune mortalité		-comme ci-haut
#50285	lapin (albinos) (5 mâles; 5 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X114 (14%) dans de l'eau distillée (72%) doses: comme ci-haut -durée d'observation de 15 d	cutanée	-	-	-oedème transitoire et érythème allant de léger à modéré -aucune mortalité		-comme ci-haut
#50284	lapin (albino) (5 mâles; 5 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X100 (14%) dans de l'eau distillée (72%) doses: comme ci-haut -durée d'observation de 15 d	cutanée	-	-	-érythème léger -aucune mortalité		-comme ci-haut

Annexe II.2. (Suite)

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions		Commentaires
						CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil	
Bioresearch[γ] (1982c) #50326	lapin-mâle albinos (6)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (24%) et Triton X114 (3%) dans de l'eau distillée (59%) doses: 0,5 mL (0,07 mL IA) appliqué avec des tampons sur de la peau scarifiée et de la peau intacte et rasée -peau couverte 24 h -durée d'observation: 9 d	irritation de la peau	-	-	-apparition sporadique d'érythème léger sur la peau scarifiée et la peau intacte -d'après les auteurs, le produit utilisé n'était pas un irritant pour la peau du lapin		-aucune indication de témoin -l'âge des animaux n'a pas été indiqué
#50325	lapin-mâle albinos (6)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (14%) et Triton X100 (3%) dans de l'eau distillée (59%) doses: comme ci-haut -durée d'observation: 8 d	irritation de la peau	-	-	-érythème et/ou oedème légers observés sur la peau scarifiée ou sur la peau intacte après 24 h chez tous les animaux; tout rentre dans l'ordre après 7 d -d'après les auteurs, le produit utilisé était "pratiquement non irritant" pour la peau du lapin		-comme ci-haut
#50281	lapin-mâle albinos (6)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X114 (14%) dans de l'eau distillée (72%) doses: comme ci-haut -durée d'observation: 7 d	irritation de la peau	-	-	-érythème très léger sur la peau scarifiée et sur la peau intacte de la plupart des animaux après 24 h -la plupart des points d'application étaient redevenus normaux après 4 d, et ils l'étaient tous au bout de 6 d -d'après les auteurs, le produit testé n'était pas irritant pour la peau du lapin		-comme ci-haut
#50280	lapin-mâle albinos (6)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X100 (14%) dans de l'eau distillée (72%) doses: comme ci-haut -durée d'observation: 6 d	irritation de la peau	-	-	-érythème et/ou oedème légers observés à quelques endroits chez 3 des 6 animaux -ils étaient tous redevenus normaux après 6 d -d'après les auteurs, le produit testé n'était pas irritant pour la peau du lapin		-comme ci-haut

Annexe II.2. (Suite)

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Bioresearch[γ] (1982d) #50324	lapin-mâle albinos (9)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (14%) et Triton X114 (3%) dans de l'eau distillée (59%) -0,1 mL (0,014 mL IA) sur un oeil de chaque -les yeux non traités servaient de témoins -les yeux traités de 3 animaux ont été rincés pendant une min 20-30 s après l'instillation -durée d'observation: 8 d	irritation des yeux	-	-	-conjonctivite très légère, pannus et légère suppuration dans les yeux non rincés après 24 h -animaux redevenus complètement normaux en 7 d -d'après les auteurs, le produit testé est "pratiquement" non irritant pour les yeux			-l'âge des animaux n'a pas été indiqué
#50323	lapin-mâle albinos (9)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (14%) et Triton X100 (3%) dans de l'eau distillée (59%) -doses comme ci-haut -durée d'observation: 7 d	irritation des yeux	-	-	-pannus remarqué sur 2 des yeux rincés après 24 h et suppuration dans un oeil rincé après 7 d -sur les yeux non rincés: -opacité cornéenne chez 1/6 (disparue en 72 h), légère conjonctivite temporaire chez 4/6 (disparue en 7 d) et léger pannus, conjonctivite phlycténulaire, suppuration chez 6/6 (résorbée en 72 h) -d'après les auteurs le produit testé est un irritant "très léger" pour les yeux			-comme ci-haut

Annexe II.2. (Suite)

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -$^{\alpha}$)	Citée$^{\beta}$ dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Bioresearch (1982d) (suite) #50334	lapin-mâle albinos (9)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X114 (14%) dans de l'eau distillée (72%) -doses comme ci-haut -durée d'observation: 15 d	irritation des yeux	-	-	-opacité cornéenne allant de légère à modérée notée dans les yeux non rincés de quatre animaux (deux d'entre eux redevenaient normaux en 48 h, 1 en 4 d et 1 après 13 d seulement) -légère rougeur de la conjonctive sur tous les yeux traités sauf deux yeux rincés -chémosis allant de léger à modéré chez 5/6 animaux du groupe dont les yeux n'ont pas été rincés -action corrosive notée chez tous les animaux du groupe dont les yeux n'ont pas été rincés -d'après les auteurs, le produit testé est un "léger" irritant pour les yeux			-comme ci-haut
#50333	lapin-mâle albinos (9)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X100 (14%) dans de l'eau distillée (72%) -dose comme ci-haut -durée d'observation: 15 d	irritation des yeux	-	-	-pannus très léger noté dans un oeil rincé -dans les yeux non rincés: opacité légère, rougeur allant de légère à modérée, chémosis allant de léger à grave et pannus allant de léger à grave chez tous les animaux +tous les animaux sauf un étaient redevenus normaux au bout de 13 d -d'après les auteurs, le produit testé était "légèrement" irritant pour les yeux			-comme ci-haut -SBSC (1984) signalait que cette préparation devrait être considérée comme un irritant moyen ou grave à cause de l'étendue et de la gravité des réactions

$^{\alpha}$ Aucune participation d'IBT, à notre connaissance.

$^{\beta}$ Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

$^{\gamma}$ Les auteurs ont reçu les études de Bioresearch après l'examen par le Comité associé.

Annexe II.3. Résumé des études sur la potentialisation aiguë du fénitrothion.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[A])	Citée[B] dans monographie du CNRC	Conclusions		Commentaires
							CSEA (mg.kg de poids^{-1}) Concentration-seuil	
Dubois et Kinoshita (1963)	rat-femelle	-fénitrothion combiné avec les composés OP suivants: parathion, parathion-méthyle, déméton, disulfoton, malathion, EPN, azinphosméthyle, carbophénothion, mévinphos, dioxathion, schradan, éthion, diazinon, Folex, coumaphos et fenchlorophos ainsi que le carbamate carbaryle	i.p.	-	CNRC (1976)[Y] (p. 129)	-aucun signe de potentialisation		
Braid et Nix (1968)	rat-mâle et femelle	-mélanges de fénitrothion et de phosphamidon	orale	-	CNRC (1976)[Y] (p. 129)	-potentialisation marquée à la fois chez les mâles et les femelles -chez les femelles, l'effet de potentialisation diminuait au fur et à mesure que la concentration de fénitrothion augmentait		
MISE A JOUR Ramakrishna et Ramachandran (1978)	souris-(groupes de 20)	-DL_{50} de fénitrothion évaluée pour la première fois à 980 mg.kg de poids^{-1} -fénitrothion (pur à 95%) dans l'huile de noix moulue administré successivement avec le malathion (intervalle de 18 h) -doses: 12,5; 25; 50; 100 et 200 -activité de l'estérase du malathion B et du phénylacétate estérase du foie ainsi que l'activité de l'AChE du cerveau ont été déterminées	i.p.	-	-	-période latente initiale de l'inhibition de AChE; même lorsque le fénitrothion inhibe la CE d'environ 65%, l'AChE est à peine inhibée -le fénitrothion a une action synergique puissant à 0,025 et 0,05 de la DL_{50} (25 et 50 mg.kg de poids^{-1}), il fait tomber la DL_{50} du malathion à 355 et 288 mg.kg de poids^{-1} respectivement (à partir de 1223 mg.kg de poids^{-1}) ∴ le fénitrothion est un potentialisateur du malathion à des doses sublétales		-le sexe, la lignée, l'âge et l'origine des souris n'ont pas été indiqués

[A] Aucune participation d'IBT, à notre connaissance.

[B] Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[Y] Les conclusions de ces études sont tirées du document de la FAO/WHO (1970).

Annexe II.4. Résumé des études sur les effets subaigus du fénitrothion présent dans la nourriture.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Commentaires
Kimmerle (1962)	rat - mâle	fénitrothion -dose: 13 -étude de 28 d	orale	-	CNRC (1976)[γ] (p. 131)	-ChE des érythrocytes gravement diminuée, mais retour à la normale au bout de 30 jours après cessation du traitement			
Carshalton (1964)	rat - mâle	fénitrothion -doses: 5, 10 et 20 mg.kg de nourriture^{-1} pendant une période indéterminée	orale (nourriture^{-1})	-	CNRC (1976)[γ] (p. 132)	-10 mg.kg de nourriture^{-1} provoquaient une légère diminution de la ChE des érythrocytes après cessation du traitement -20 mg.kg de nourriture^{-1} - diminution de la ChE du cerveau incomplète 2 semaines après la cessation du traitement			
Cooper (1966)	rat	fénitrothion -étude de 90 d	orale (nourriture et eau)	-	CNRC (1976)[γ] (p. 132)	-inhibition de la ChE du plasma, des érythrocytes et du sang entier	20 mg.kg^{-1} dans la nourriture et 10 mg.kg^{-1} dans l'eau	92,8 mg.kg^{-1} dans la nourriture et 46,4 mg.kg^{-1} dans l'eau	
Sumitomo (1972b)	mouton (2)	Sumithion (tech.) -dose: 3 -étude de 60 d	orale	-	CNRC (1976) (p. 82)	-chute importante de la ChE du plasma chez un des animaux le septième jour seulement			
Sumitomo (1972b)	bovin	fénitrothion -doses non spécifiées -étude de 3 mois	non spécifiée	-	CNRC (1976) (p. 81)	-aucun effet sur la ChE du plasma	3	-	
Johnson et Bowman (1972)	bovin	Sumithion -100 mg.kg de nourriture^{-1} -étude de 28 d	orale (nourriture)	-	CNRC (1976) (p. 81)	-aucun effet sur la ChE du sang entier	100 mg.kg de nourriture^{-1}	-	

Annexe II.4. (suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Commentaires
Leuck et al. (1971)	bovin (lactation)	fénitrothion -dose: 0,66 -étude de 8 semaines	orale	-	CNRC (1976) (p. 81)	-traces de l'analogue aminé dans le lait, à une dose de seulement 0,66 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} -ChE du sang entier, consommation de fourrage et production de lait restent les mêmes à cette concentration			
Sumitomo (1975c)	chien	Sumithion -étude de 90 d	orale (nourriture)	INVALIDE[δ] (IBT n° C9997)	-				
Cooper (1966)	chien	fénitrothion -doses: 0, 2, 9 et 40 -étude jusqu'à 98 d	orale	-	CNRC (1976) (p. 131)	-à 9 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} - légère diminution de la ChE du sang entier, du plasma et des érythrocytes après 60 d -à 40 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} -diminution mordérée des ChE du sang entier, du plasma et des érythrocytes après 29 jours, aussi, symptômes de toxicité	2	9	
IBT (1972)	humain	fénitrothion -étude de 2 ou 3 mois	orale	INVALIDE (IBT n° F9999)	CNRC (1976) (p. 82)				
MISE A JOUR Fukami (1976) (résumé seulement)	rat[ε]	fénitrothion -doses: 150 et 300 mg.kg de nourriture^{-1} respectivement pendant 13 et 16 semaines	orale (nourriture)	-	-	-les rats présentaient des symptômes oculaires et généralisés liés à la dose d'intoxication et une réduction de l'activité de la ChE sérique	-	150 mg.kg de nourriture^{-1}	-Résumé seulement

Annexe II.4. (suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Commentaires
Ecobichon et Zelt (1979)	rat[ε] -mâle sevré	fénitrothion (tech.- 97%) dans l'huile d'arachide -dose: 50 -étude de 5 d	orale (gavage)	-	-	-inhibition de l'AChE des érythrocytes et du cerveau, de la PChE du plasma et des CE hépatique et rénale -retour à normale plus rapide pour la PChE que pour les autres -fénitrothion gênait la durée du sommeil induit à la pentobarbitone et les activités de la monooxygénase des microsomes hépatiques			-nombre de rats non indiqué
Trottier et al. (1980)	rat[ε]- mâle	fénitrothion (tech.- 97%) dans le taurocholate de sodium -doses: 2,5; 5,0; 10,0 et 20,0 -les animaux témoins ont reçu le véhicule -étude de 30 d	orale (gavage)	-	-	-signes de toxicité allant de modérés à graves chez les animaux ayant reçu 20 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} (8 animaux sur 36 sont mort) -diminution liée à la dose du poids et de l'activité de l'estérase tissulaire (effet plus marqué sur l'AChE du cerveau que sur la PChE et l'AChE des érythrocytes) -l'activité de toutes les estérases était redevenue normale en l'espace de 1-2 semaines	-	2,5	-nombre de rats non indiqué
Durham et al. 1982	rat-Sprague-Dawley[ε] -mâles et femelles (45)	fenitrothion (tech. - 97%) dans l'éthanol:propylène glycol seul et avec 1,5% (v/v) d'Atlox 3409F et 1,5% (v/v) de Dowanol TPM -doses: 1,0; 5,0; 10,0 et 20,0 -témoins traités avec le véhicule -étude de 30 d	orale (gavage)	-	-	-traitement au fénitrothion et/ou avec la préparation produisait une inhibition liée à la dose de l'AChE des érythrocytes et du cerveau, de la PChE du plasma et des CE hépatique et rénale à des doses supérieures à 1,0 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} -la PChE du plasma redevenait normale très rapidement alors qu'il fallait plus de 2 mois dans le cas de la ChE du cerveau -ni l'Atlox ni le Dowanol ne modifiaient la toxicité du fénitrothion de façon importante	1,0	5,0	

Annexe II.4. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Commentaires
Kadota et Miyamoto (1975)	Caille du Japon (260 femelles; 260 mâles)	Sumithion (tech.-97,2%) dans l'huile de maïs -0,1; 1,5; 5; 15 et 50 mg.kg de nourriture^{-1} -étude de 4 semaines	orale (nourriture)	-	-	-diminution liée à la dose de l'activité de la ChE du sang entier observée chez les femelles du groupe ayant reçu 5 mg.kg^{-1} et chez les femelles et les mâles ayant reçu des doses de 15 et 50 mg.kg de nourriture^{-1} -diminution importante de la ChE du cerveau (chez les mâles et les femelles) à 50 mg.kg de nourriture^{-1} -les femelles semblaient plus sensibles -la ChE du cerveau mettait un peu plus de temps à redevenir normale (4 semaines comparativement à 2 pour la ChE du sang)	1,5	5	
Kadota et al. (1975b) ou Sumitomo (1976)	poule (16)	Sumithion (tech.-97,2%) dans du Tween 80 à 10% -doses: 16,7 et 33,4 -étude de 4 semaines	orale	-	-	-légère perte de poids et symptômes d'intoxication à 16,7 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} -perte de poids marquée et symptômes d'intoxication à 33,4 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} -symptômes disparaissant en une semaine à la dose faible et en deux semaines à la dose élevée			-méthode d'administration par voie orale non indiquée

[α] Aucune participation de IBT à notre connaissance.

[β] Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[γ] Les conclusions de ces études sont tirées du document de la FAO/WHO (1970).

[δ] Voir annexe II.6 pour connaître les études de remplacement.

[ε] Lignée de rats Wistar.

[ζ] Lignée de rats de Charles River.

Annexe II.5. Résumé des études sur l'inhalation du fénitrothion.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose)	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA	Concentration-seuil	Commentaires
Sumitomo (1973)	rat	fénitrothion (tech.- 97,2%) -fin brouillard contenant 7, 15 et 62 mg.m^{-3}, 2 h par jour pendant 5 semaines	inhalation	-	CNRC (1976)[γ] (p. 82)	-ChE du plasma à 15 mg.m^{-3} et ChE des érythrocytes et du cerveau inhibées à 62 mg.m^{-3}	7 mg.m^{-3}	15 mg.m^{-3}	
	rat et souris	fénitrothion - fin brouillard contenant 15 et 62 mg.m^{-3}, 2 h par jour pendant 5 semaines	inhalation	-	"	rats-ChE du plasma et des érythrocytes inhibées à 15 mg.m^{-3} et ChE du cerveau, à 62 mg.m^{-3} -effets analogues chez la souris			
WHO (1973)	humain	fénitrothion-3 préparations différentes de poudre dispersible dans l'eau (non précisées) vaporisées à l'intérieur pour laisser 2 g IA.m^{-2} sur les murs -3 vaporisations durant 6 semaines de 5 jours -quatrième vaporisation - 8 semaines	inhalation	-	CNRC (1976) (p. 82)	-les diminutions de la ChE allaient de légères à modérées chez les personnes chargées de la vaporisation -en tout, 2 000 journées-homme de vaporisation (une seule personne s'est plainte d'un mal de tête) -aucun des 20 000 habitants ne s'est plaint			

Annexe II.5. (Suite)

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose)	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions			Commentaires
							CSEA	Concentration-seuil	
Vandekar (1965)	humains (10 personnes chargées de la vaporisation, 200 villageois)	fénitrothion dans une poudre dispersible dans l'eau (5% IA) -maisons d'un village du sud du Nigéria vaporisées pour laisser environ 2 g IA.m^{-2} sur la surface -vaporisation durant 2 jours	inhalation	substitut pour IBT n° F9999	CNRC (1976) (p. 132) CNRC (1977b) (p. 419)	-diminution importante de la ChE du plasma chez les personnes chargées de la vaporisation le lendemain de l'opération -les habitants des maisons vaporisées ne présentaient aucune inhibition de la ChE du plasma une semaine après la vaporisation et une inhibition négligeable trois semaines après (ce phénomène était statistiquement significatif pour le groupe âgé de 7 à 14 ans)			-aucune définition de l'exposition ni de la dose reçue par les personnes chargées de la vaporisation ou par les villageois -on suppose que la vaporisation s'est faite à l'intérieur, mais cela n'a pas été clairement indiqué -les rapports démontrent seulement que le fénitrothion est juste assez sécuritaire pour justifier des essais prolongés sur les terrain

Annexe II.5. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose)	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA	Concentration-seuil	Commentaires
MISE À JOUR Breckenridge et al. 1982	rat (albinos) (120 mâles; 120 femelles)	fénitrothion (tech.-97%) (11% v/v) dans une émulsion contenant 1,5% d'Atlox 3409F et 1,5% de Dowanol TPM dans de l'eau distillée -concentration de 6,7; 20,0 et 60,0 mg/L d'air pendant 2 h.d^{-1} durant 30 d -témoins exposés à l'air	inhalation (par le nez seulement)	-	-	-inhibition liées à la dose de la ChE du cerveau et des érythrocytes, de la PChE du plasma, des CE rénale et hépatique, bien qu'elle soit importante seulement à partir de 20 mg.L^{-1} -l'activité des estérases redevenait normale 30 d après le traitement	6,7 mg.L^{-1}		
Chevalier et al. (1982)	rat (groupes de 5 mâles)	fénitrothion (tech.-95%) dans l'huile de maïs	injection intra-trachéenne -doses: 0, 2, 20 et 200 mg.kg de poids^{-1}, une fois -animaux sacrifiés 1, 3, 7, 21, 60 et 180 d après l'injection	-	-	-DL_{50} évaluée à 300 mg.kg de poids^{-1} dans le cas de l'injection i.t. -lésions pulmonaires aiguës observées, liées à la dose -les lésions avaient disparu en 180 d dans tous les cas sauf pour la dose de 200 mg.kg de poids^{-1}			-le nombre d'animaux testés n'a pas été clairement indiqué

Annexe II.5. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose)	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[δ])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA	Concentration-seuil	Commentaires
Bioresearch[δ] (1983) #81405	rat (albinos) (50 mâles; 50 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (24%) et Triton X114 (3%) dans de l'eau distillée (59%) -doses: 0,603; 0,757; 1,473 et 1,689 $mg.L^{-1}$ pendant 4 h -témoins exposés à l'air -durée d'observation: 14 d	inhalation (pièce close)	-	-	-mortalité liée à la dose pour les deux sexes (la mort se produisait en 9 d) -CL_{50} (mâles) estimée à 1,50 $mg.L^{-1}$ (limites de confiance à 95%: 1,22 - 1,84) -CL_{50} (femelles) estimée > 1,689 $mg.L^{-1}$ (dose maximale testée) -salivation, ataxie, fourrure mouillée observée chez tous les animaux sauf ceux ayant reçu une dose faible -trouble respiratoire et écoulement nasal fréquemment observés -opacité cornéenne observée chez la plupart des mâles (phénomène lié à la dose) à toutes les doses, et chez les femelles (5/10) aux deux doses les plus élevées -modifications vasculaires et inflammatoires liées au traitement observées chez les animaux morts		0,603 $mg.L^{-1}$	

Annexe II.5. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose)	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[d])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions			Commentaires
							CSEA	Concentration-seuil	
Bioresearch (1983) (suite) #81374	rat (albinos) (50 mâles; 50 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Cyclosol 63 (24%) et Triton X100 (3%) dans de l'eau distillée (59%) -doses: 0,042; 0,865; 0,964 et 1,445 $mg.L^{-1}$ pendant 4 h -témoins exposés à l'air -durée d'observation: 14 d	inhalation (pièce close)	-	-	-mortalité liée à la dose chez les deux sexes (la mort se produisait en moins de 9 d) -CL_{50} (mâles) de 1,15 $mg.L^{-1}$ (limites de confiance à 95%: 0,93 - 1,43) -CL_{50} (femelles) estimée à > 1,445 $mg.L^{-1}$ (dose maximale testée) -salivation et fourrure mouillée observées chez presque tous les animaux -troubles respiratoires observés à l'occasion chez tous les groupes sauf celui exposé à une dose faible -perte de poids légère chez le groupe ayant reçu une dose faible et marquée chez les groupes exposée à des doses plus élevées -opacité cornéenne observée chez 2-6 mâles aux 3 doses les plus élevées, et chez une femelle exposée à la dose la plus élevée -atélectasie liée au traitement et infiltration neutrophile des tissus alvéolaires observées chez 7/20 animaux à la dose la plus élevée et chez 1/20 chez le témoin		0,042 $mg.L^{-1}$	

Annexe II.5. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose)	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[B] dans monographie du CNRC	Conclusions			Commentaires
						CSEA	Concentration-seuil		
Bioresearch (1983) (suite) #81404	rat (albinos) (30 mâles; 30 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X114 (14%) dans de l'eau distilleé (72%) -doses: 0,875 et 0,891 $mg.L^{-1}$ pendant 4 h -témoins exposés à l'air -durée d'observation: 14 d	inhalation (pièce close)	-	-	-mortalité liée à la dose chez les mâles -dans tous les cas, la mort est survenue en l'espace de 7 d -le faible taux de mortalité a empêché de calculer la CL_{50}, estimée à environ 0,891 $mg.L^{-1}$ pour les mâles et à > 0,891 $mg.L^{-1}$ pour les femelles -salivation, léthargie, trémulations et fourrure mouillée, en particulier chez les mâles et chez le groupe ayant reçu une dose élevée -troubles respiratoires couramment observés chez le groupe ayant reçu une dose élevée -diminution liée à la dose de la masse des poumons des mâles et augmentation chez les femelles -perte de poids importante chez les mâles ayant reçu une dose élevée, mais la plupart d'entre eux s'étaient rétablis à la fin de l'étude -opacité cornéenne apparaissant chez 8 mâles et une femelle ayant reçu une dose élevée et 9 mâles ayant reçu une dose faible -environ 50% des mâles ayant reçu une dose élevée présentaient des signes d'histiocytose, de broncho-pneumonie et de nécrose bronchitique		0,875 $mg.L^{-1}$	

Annexe II.5. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose)	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions			Commentaires
							CSEA	Concentration-seuil	
Bioresearch (1983) (suite) #81375	rat (albinos) (30 mâles; 30 femelles)	-fénitrothion tech. (14% m/m) avec Triton X100 (14%) dans de l'eau distillée (72%) doses: 0,830 et 0,976 $mg.L^{-1}$ pendant 4 h -témoins exposés à l'air -durée d'observation: 14 d	inhalation (pièce close)	-	-	-la faible mortalité a empêché de calculer la CL_{50}; elle a été estimée à environ 0,830 $mg.L^{-1}$ pour les deux sexes -la mort est survenue en moins de 7 d -salivation, léthargie, ataxie et fourrure mouillée observée chez la plupart des animaux -trémulations, écoulement oculaire ou nasal et troubles respiratoires fréquemment observés -perte de poids marquée chez les groupes exposés -opacité cornéenne observée chez 7 mâles et 2 femelles du groupe ayant reçu une dose faible et chez 3 mâles et une femelle du groupe ayant reçu une dose élevée -broncho-pneumonie liée au traitement notée chez 7/20 animaux du groupe ayant reçu une dose faible et histiocytose en foyer observée chez 4/20 animaux du groupe ayant reçu une dose faible et 1/20 de ceux ayant reçu une dose élevée		0,830 $mg.L^{-1}$	-concentration nominale dans la pièce plus élevée pour le groupe ayant reçu une dose faible (ce qui pourrait expliquer le nombre plus élevée de cas d'opacité cornéenne et d'autre effets observés dans ce groupe)

[α] Aucune participation d'IBT, à notre connaissance.

[β] Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[γ] Études citées de façon erronée dans le document du CNRC (1976).

[δ] Les auteurs ont reçu les études de Bioresearch après l'examen par le Comité associé.

Annexe II.6. Résumé des études sur l'absorption chronique de fénitrothion dans la nourriture.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Commentaires
Sumitomo (1972a)	rat (âgé de 6 semaines)	fénitrothion -doses: 10; 30 et 150 mg.kg de nourriture^{-1} -étude de 6 mois	orale (nourriture)	-	CNRC (1976) (p. 81)	-diminution de la ChE du plasma (45%) à 10 mg.kg de nourriture^{-1}, mais absence d'autres effets morbides à des concentrations allant jusqu'à 150 mg.kg de nourriture^{-1} -diminution liée à la dose de la ChE du plasma, des érythrocytes et du cerveau	-	10 mg.kg de nourriture^{-1}	
Klimmer (1961)	rat (mâle)	fénitrothion -doses: 10 et 11 -étude de 6 mois	orale (gavage)	-	CNRC (1976)[γ] (p. 131)	-détérioration temporaire de l'état général et perte de poids au cours des premières semaines -aucun effet observé du point de vue hématologique, urinaire ou anatamo-pathologique (anatomo-pathologie générale ou micro-anatomo-pathologie)			
Ueda et Nishimura (1966)	rat (mâle)	fénitrothion -doses: 0; 25; 100 et 400 mg.kg de nourriture^{-1} -étude de 16 mois	orale (nourriture)	-	CNRC (1976)[γ] (p. 132)	-dose létale - 400 mg.kg de nourriture^{-1} -100 mg.kg de nourriture^{-1} - légère inhibition de la ChE du cerveau et inhibition modérée de la ChE des érythrocytes et du plasma	25 mg.kg de nourriture^{-1}	100 mg.kg de nourriture^{-1}	
Sumitomo (1975a)	rat	Sumithion (pur à 97%, chiffre arrondi à 100% pour les calculs) -doses: 0; 2,5; 5 et 10 mg.kg de nourriture^{-1} -étude de 23 mois	orale (nourriture)	-	CNRC (1976) (p. 81)	-légère diminution de la ChE du plasma à 5 mg.kg de nourriture^{-1} et de la ChE du plasma et des érythrocytes à 10 mg.kg de nourriture^{-1} -ChE du cerveau non altérée	2,5 mg.kg de nourriture^{-1}	5 mg.kg de nourriture^{-1}	

Annexe II.6. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[B] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Commentaires
Sumitomo (1975b)	rat (sevrés dont les parents ont été traités avec du Sumithion à raison de 10, 80 et 150 mg.kg de nourriture^{-1})	Sumithion -doses: 0, 10, 30 et 100 mg.kg de nourriture^{-1} -étude de 26 mois	orale (nourriture)	-	CNRC (1976) (p. 81)	-tendance des mâles à perdre du poids à 100 mg.kg de nourriture^{-1} -inhibition de la ChE du plasma, des érythocytes et du cerveau liée à la dose et se manifestant à 10 mg.kg de nourriture^{-1} (femelles plus sensibles) -à 100 mg.kg de nourriture^{-1} - 6/10 des femelles traitées comparées à 1/10 des témoins présentaient une dilatation cystique des glandes mammaires variant de légère à marquée	-	10 mg.kg de nourriture^{-1}	
Sumitomo (1975c) ou Burtner et al. (1974)	chien beagle	fénitrothion -étude de 12 mois	orale (nourriture)	INVALIDE (IBT n° C1667)	CNRC (1976) (p. 82) CNRC (1977b) (p. 47!)				
Sumitomo (1975c)	chien beagle (24 femelles; 24 mâles)	Sumithion (tech.-97%) -doses: 0, 30, 100 et 200 mg.kg nourriture^{-1} -étude de 24 mois	orale (nourriture)	Valide (IBT n° 651-09998) -sert aussi de substitut à IBT n° C1667 et C9997	CNRC (1976) (p. 82)	-ChE du plasma inhibée à 30 mg.kg de nourriture^{-1}, ChE des érythocytes et du cerveau inhibées à 100 et 200 mg.kg de nourriture^{-1} -hématologie, chimie du sang, ChE, analyse d'urine, anatomopathologie et histologie: rien à signaler	-	30 mg.kg de nourriture^{-1}	-il semble que le même produit ait été utilisé dans l'étude de 90 d et dans celle de 12 mois (voir Sumitomo 1975c)

Annexe II.6. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions		Commentaires
						CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	
MISE À JOUR Kadota et al. (1975a)	rat[δ]	Sumithion (tech.- 97%) à 10, 30 et 150 mg.kg de nourriture^{-1}, Sumioxon (99%) à 5, 15 et 50 mg.kg de nourriture^{-1} et p-nitro-m-crésol (99,5%) à 150, 500 et 1500 mg.kg de nourriture^{-1} -étude de 3 mois	orale (nourriture)	-	CNRC (1977a) (p. 471)	-aucun signe de toxicité -gain de poids diminué chez le groupe ayant reçu le Sumithion (150 mg.kg de nourriture^{-1}); celui-ci récupérait en 2 semaines -aucun effet significatif sur l'hématologie, l'analyse d'urine, et les facteurs biochimiques cliniques, sauf la ChE -la ChE du plasma, des érythrocytes et du cerveau des rats auxquels on avait administré du Sumithion et Sumioxon diminuait proportionnellement à la dose -la ChE du plasma et du cerveau des femelles était plus sensible que celle des mâles		-véhicule non précisé -dose déterminée à partir de la consommation alimentaire notée chaque semaine -la deuxième partie de l'étude n'a pas été présentée, car 50% des animaux sont morts de pneumonie
Ecobichon et al. (1980)	rat[δ] (mâle en sevrage)	fénitrothion (tech.- 97%) dans l'huile d'arachide -doses: 0,5; 1,0; 5,0 et 10,0 -étude de douze mois	orale (gavage)	-	-	-inhibition des estérases liée à la dose -réductions de la CE hépatique, de l'AChE du cerveau et des érythrocytes au cours du premier mois, puis niveaux constants; la concentration de PChE, de la CE hépatique et de la AChE des érythrocytes redevenait normale un mois après la fin du traitement et celle de la ChE du cerveau, 2 mois après		

Annexe II.6. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1}.d^{-1})	Commentaires
IBT (1978)	Singes (56)	Sumithion (tech.-97,3%) dans l'huile de maïs -doses: 0; 0,1; 0,5 et 2,0 -le témoin a reçu le véhicule seulement -étude de 24 mois	orale (gavage)	Valide (IBT n° 621-07168)	-	-inhibition importante de la ChE des érythrocytes et du plasma chez les deux sexes, la ChE des érythrocytes redevenait normale au bout du vingt-quatrième mois -ChE du cerveau non affectée -augmentation faible mais régulière et liée à la dose de la durée de l'activité au point d'insertion d'après l'EMG dans le cas des trois doses -nombre accru de neutrophiles segmentés chez les femelles à la dose de 2,0 mg.kg de poids^{-1}.d^{-1} après deux mois -effets couramment observés sur les poumons à l'autopsie: zone jaune sur les lobes, adhérences ou durcissement -perte de la fourrure observée chez de nombreux animaux vers le vingt-et-unième mois	0,5 2,0	2,0 -	-grande fluctuation de l'activité cholinestérasique au cours du traitement -les photographies des plaques motrices des muscles de l'oeil et du pied n'étaient pas claires -on n'a pu déterminer la consommation de nourriture -modifications tissulaires importantes observées dans les poumons et attribuées à des maladies concomitantes -perte de fourrure attribuée à une carence en vitamine D

[α] Aucune participation d'IBT, à notre connaissance.

[β] Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[γ] Les conclusions de ces études sont tirées du document de la FAO/WHO (1970).

[δ] Lignée de rats Wistar.

Annexe II.7. Résumé des études neurotoxicologiques sur le fénitrothion.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions			Commentaires
							CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	
Sumitomo (1972d)	poule	fénitrothion -dose: jusqu'à 500 -étude de 5 semaines	orale	INVALIDE (IBT n° 8580-09445)	CNRC (1976) (p. 84)				-
Carshalton (1962) (Rapport n° 43-S5660 de l'OMS)	poules (3)	fénitrothion-dose unique de 400 -protégé avec de l'atropine et de la pralidoxime -durée d'observation: 28 d	orale	Substitut d'IBT n° 8580-09445	CNRC (1976)[γ] (p. 129)	-aucun symptôme de paralysie -l'examen histopathologique de la moelle épinière et des nerfs sciatiques révélait quelques fibres dégénérées dispersées dans la moelle épinière d'une poule			-
Kimmerle (1962) (Rapport n° S5660)	poules (10)	fénitrothion -7 poules ayant reçu une dose de 250 et 3 poules ayant reçu 500 -protégé avec de l'atropine et de la pralidoxime -durée d'observation: 6 semaines	orale	Substitut d'IBT n° 8580-09445	CNRC (1976)[γ] (p. 129)	-2/3 des poules du groupe ayant 500 mg.kg de poids^{-1} sont mortes au bout de 1-2 d -huit poules survivantes n'ont présenté aucun signe de paralysie			-

Annexe II.7. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[β] dans monographie du CIRC	Conclusions		
						CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
MISE À JOUR Kadota et al. (1975b) ou Sumitomo (1976)	poule	Sumithion (tech - 97,2%) et Sumioxon 1. Étude préliminaire pour calculer la DL_{50} -doses uniques de 250, 500 et 1000 de Sumithion dans du Tween 80 à 10% -doses uniques de 10, 25, 50 et 100 de Sumioxon dans du Tween 80 à 10%	orale (gavage)	Substitut d'IBT n° 8580-09445	-	-DL_{50} du Sumithion calculée: 500 (384-650) mg.kg de poids^{-1} -DL_{50} du Sumioxon calculée: 35 (21-57) mg.kg de poids^{-1}		
	poule (16)	2. Neurotoxicité retardée -dose de 500 de Sumithion (dans du Sorpol 355 et de l'eau) administrée deux fois à intervalle de trois semaines -poules protégées avec de l'atropine et du 2-PAM -TOCP dans du Tween 80 à 10% utilisé comme témoin positif	orale			-5/16 des poules traitées au Sumithion sont mortes en 24-48 h -symptômes de toxicité (ataxie motrice, diminution de l'activité motrice spontanée, respiration irrégulière) apparaissant rapidement, puis disparaissant après 5-7 d et réapparaissant après la deuxième dose -légère perte de poids chez les poules traitées -aucun paralysie des pattes -d'après l'examen histopathologique, les nerfs sciatiques des poules traitées au Sumithion étaient normaux -les poules traitées au TOCP souffraient toutes d'effets neurotoxiques retardés -dans une étude sur les effets subaigus (voir Kadota et al. (1975b) à l'A. II.4), on n'a observé aucune paralysie des pattes ni anomalie des nerfs sciatiques ou de la moelle épinière		-le TOCP a été administré au témoin positif dans le véhicule Tween 80 et le produit testé a été mélangé à du Sorpol 355 et de l'eau -la méthode d'administration n'a pas été précisée

Annexe II.7. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Sumitomo (1977)	poule (16)	Sumithion (tech - 96,8%) dans du Tween 80 à 10% a été administré à une dose de 500 deux fois à trois semaines d'intervalle -poules protégées avec de l'atropine et du 2-PAM -on a utilisé du TOCP comme témoin positif -les poules témoins ont reçu du Tween 80 à 10%	orale	Substitut d'IBT n° 8580-09445	-	-après la première dose de Sumithion, 3/16 des poules sont mortes en 5-7 d -10 des 13 poules restantes présentaient certains symptômes de paralysie[δ] le cinquième jour, mais ceux-ci disparaissaient 5-9 d après les traitement -après la deuxième dose, 3/13 des poules sont mortes en 2-8 d -chez quartre des dix poules restantes on a remarqué certains symptômes de paralysie le quartrième jour, mais ils ont disparu 4-7 d après le traitement -aucune paralysie des pattes n'a été observée après la disparition des symptômes de toxicité -légère diminution de poids chez les oiseaux traités -aucun effet sur les nerfs sciatiques, la moelle épinière ou le cerveau -les poules traitées au TOCP souffraient toutes d'effets neurotoxiques retardés			-la méthode d'administration orale n'a pas été précisée

Annexe II.7. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Lehotzky et Ungvary (1976)		fénitrothion (tech - 95%)		-	-				-de nombreux résultats n'étaient pas clairs -méthode d'administration orale souvent omise
	1. rat (40 mâles) (10 mâles) -20 témoins	-dose unique de 100 mg.kg^{-1} -10 mg.kg nourriture^{-1} pendant 30 d	orale orale			1. Vérification du réflexe d'évitement conditionné -chez les rats à 100 mg.kg^{-1} - le nombre de réponses conditionées positives est tombé à 54% (95% chez les témoins) en 2 h -extinction de la response ralentie chez les deux groupes testés -ChE du sang entier inhibée (à 70%) au cours de la période d'observation (à 10 mg.kg de nourriture^{-1})			
	2. lapins (18)	-10 mg.kg^{-1}.d^{-1} pendant 8 semaines ou 25 mg.kg^{-1}.d^{-1} pendant quartre semaines	orale			2. La vitesse de conduction du nerf sciatique diminuait aux deux doses -aucun signe d'intoxication à la dose faible, mais inhibition d'environ 50% de la ChE du sang entier -signes d'intoxication à 25 mg.kg^{-1} -chez les lapins traités avec 10 mg.kg^{-1}, l'examen histopathologique révèlait une destruction des fibres myélinisées du nerf sciatique			

[α] Aucune participation d'IBT, à notre connaissance.

[β] Les études examinées dans ce document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[γ] Les conclusions de ces études sont tirées du document de la FAO/WHO (1970).

[δ] Perte de coordination des pattes et perte d'équilibre.

Annexe II.8. Résumé des études sur les effets du fénitrothion sur la reproduction et la tératogenèse.

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Hazelton Lab. (1974)	rat	Sumithion (tech - 97%) -0, 10, 30 et 150 mg.kg de nourriture^{-1} pendant le sevrage de la première génération puis, 0, 10, 30 et 100 mg.kg de nourriture^{-1} -étude portant sur trois générations	orale (nourriture)	-	CNRC (1976) (p. 84)	-tous les paramètres étaient normaux à 10 mg.kg de nourriture^{-1} -d'après les données, la dose de 100 mg.kg de nourriture^{-1} avait un effet sur la reproduction, notamment sur le nombre de petits dans la portée et leur poids	10 mg.kg nourriture^{-1}	100 mg. kg nourriture^{-1}	
IBT (1971j)	lapin	Sumithion (tech - 97,1%) -doses: 0,3 et 1,0 -étude portant sur la période allant du sixième au dix-huitième jour de la gestation, animaux sacrifiés le vingt-neuvième jour	orale (capsule)	Valide (IBT n° J9996)	CNRC (1976) (p. 84)	-aucun effet tératogène	1,0	-	-le produit testé n'a pas été confirmé -aucune donnée de base sur l'âge des parents, la lignée et l'origine des animaux -données manquant sur la progéniture du groupe témoin
Fletcher et al. (1974a)	colin de Virginie	Sumithion dans l'huile de maïs -doses: 3,0 et 10,0 mg.kg nourriture^{-1} -les témoins positifs ont reçu de la dieldrine à 3,0 mg.kg de nourriture^{-1} -l'étude a commencé 13 semaines avant la ponte et s'est poursuivie jusqu'à l'éclosion -oisillons observés pendant 14 d	orale (nourriture)	Valide (IBT n° 651-04052)	CNRC (1976)[γ] non évaluée (p. 84) CNRC (1977b) (p. 313)	-aucun effet sur les parents traités au Sumithion -aucun effet sur les oeufs, ni sur l'aptitude à éclore, ni sur la viabilité ou la pathologie d'ensemble des oisillons -les groupe témoin présentait un pourcentage plus élevé d'oeufs infertiles et une diminution de la viabilité des oisillons	10,0 mg.kg nourriture	-	-produit testé inconnu (on a supposé qu'il s'agissait du produit technique pur à 97,1%) -âge et origine des oiseaux non indiqués

Annexe II.8. (Suite).

RÉFÉRENCE	Animaux (nombre)	Composé (et dose en mg.kg de poids^{-1})	Voie d'administration	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	CSEA (mg.kg de poids^{-1})	Concentration-seuil (mg.kg de poids^{-1})	Commentaires
Fletcher et al. (1974b)	canard malard	Sumithion dans l'huile de maïs -doses: 30 et 100 mg.kg de nourriture^{-1} -le témoin positif a reçu 3,0 mg de dieldrine.kg de nourriture^{-1} -étude commencée huit semaines avant la ponte et poursuivie jusqu'à l'éclosion -oisillons observés pendant 14 d	orale (nourriture)	Valide (IBT n° 651-04052)	CNRC (1976)[γ] (non évaluée)	-aucun effet sur les parents -aucun effet sur les oeufs ni sur l'aptitude à éclore, ni sur la viabilité et la pathologie des oisillons	100 mg.kg nourriture^{-1}	-	-produit testé inconnu (comme dans Fletcher 1974a) -âge et origine des oiseaux non indiqués -transcription inexacte des données de départ dans les résultats définitifs-corrigés
MISE À JOUR Paul et Vadlamudi (1976)	embryons de poules Leghorn	fénitrothion (CE à 100%) -doses de 0,1; 0,5 et 1% (dans 0,1 mL de H_2O) administrées du quatrième au douzième jour d'incubation	inoculation dans l'espace vitellin	-	-	-d'après les essais préliminaires, une concentration de seulement 5% administrée du quatrième au douzième jour était létale -des concentrations de 0,1; 0,5 et 1% donnaient respectivement une éclosion de 40, 35 et 30% -une concentration de seulement 0,1% provoquait des malformations (par exemple, griffes recourbées) une faiblesse des jambes et une démarche anormale -le traitement administré au début de la période d'incubation était plus toxique (pour ce qui est du taux d'éclosion, de la mortalité et du poids)	-	0,1% dans 0,1 mL de H_2O (1×10^4 mg)	-pureté du produit testé non indiquée

[α] Aucune participation d'IBT, à notre connaissance.

[β] Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document du CNRC (1977b) citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[γ] L'étude a été évaluée dans le présent document.

Annexe II.9. Résumé des études sur le pouvoir mutagène du fénitrothion.

RÉFÉRENCE	Test	Espèce	Composé (et dose en mg.kg de nourriture^{-1})	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[a])	Citée[8] dans monographie du CNRC	Conclusions	Commentaires
Benes et al. (1973)	ERGLD (3 générations)	rat	fénitrothion (96%) -doses: 10, 40 et 80	-	CNRC (1976) (p. 84)	-aucun effet mutagène observé dans les conditions indiquées	
Miyamoto et al. (1976)	ERGLD		Sumithion (tech) dans l'huile de maïs	-	CNRC (1977b) (p. 490)		
		rat (mâle)	-2, 7 et 20 mg.kg de poids^{-1} par voie orale pendant 5 d			rats - aucune augmentation de l'incidence des effets des gènes létaux dominants, bien qu'on ait observé certaines augmentations sporadiques (statistiquement non significatives et sans relation avec la dose) souris - le fénitrothion n'avait aucun effet sur le nombre de *corpora lutea*, des sites d'implantation, d'embryons vivants et morts -aucune augmentation importante des effets des gènes létaux dominants	
		souris (mâle)	-20, 200 mg.kg de poids^{-1} par voie orale pendant 5 d				
Suzuki and Miyamoto (1976)	épreuve sur les hôtes	souris et *S.t.*[Y] G46	100 et 200 mg de fénitrothion.kg de poids^{-1} administré par voie orale ou intramusculaire	-	CNRC (1977b) (p. 490)	-aucune augmentation de la fréquence des mutations	-DMSO a servi de véhicule chez les témoins
Suzuki and Miyamoto (1976)	Test d'Ames	*S.t.*[Y] TA1535, TAT537, TA1538	fénitrothion et métabolites dissous dans DMSO -innoculé à 1, 10, 100 et 1 000 µg/plaque	-	CNRC (1977b) (p. 483)	-le fénitrothion ne présentait aucun pouvoir mutagène -résultats du test d'Ames négatifs dans le cas de 1) la réversion 2) la capacité à altérer l'ADN	

Annexe II.9. (Suite).

RÉFÉRENCE	Test	Espèce	Composé (et dose en mg.kg de nourriture^{-1})	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	Commentaires
Miyamoto et Suzuki (1977)		S.t.[γ] TA100 et TA98 S.t. TA100 et TA98 avec et sans fractions S9 de foie chez des rates traitées au préalable avec un inducteur d'enzyme microsomique	fénitrothion et métabolites dissous dans le DMSO, 1, 10, 100 et 1 000 µg/plaque	-	CNRC (1977b) (p. 483)	-d'après cette étude, aucun des produits de dégradation ne serait mutagène bien que le m-hydroxyméthyl fénitrothion ait donnée un nombre légèrement plus important de colonies de TA100 en réversion	
Suzuki et al. (1975)		Escherichia coli K12 et coli-phage λ	fénitrothion	-	CNRC (1976) (p. 84)	-le fénitrothion ne présentait qu'un faible pouvoir mutagène et radiomimétique	
Benes et Sram (1969)	épreuve génétique Muller-5	Drosophila melanogaster	fénitrothion	-	CNRC (1976) (p. 84)	-aucun signe de létalité récessive dans le chromosome X dans les conditions indiquées	
MISE À JOUR Benes et al. (1975)	ERGLD (4 générations) et analyse cytogénétique des aberrations chromosomiques	rat	fénitrothion (tech. - 96%) à des doses de 0, 10, 40 et 80	-	-	-aucune augmentation de la fréquence des gènes létaux dominants -aucune augmentation du nombre de cassures ou d'échanges chromosomiques	-nombre d'animaux testés non indiqué -on n'a pas tenu compte des rats dont les foetus se sont résorbés → impact sous-estimé?

Annexe II.9. (Suite).

RÉFÉRENCE	Test	Espèce	Composé (et dose en mg.kg de nourriture^{-1})	État par rapport à IBT ("valide"; invalide; remplacement; substitut; ou -[α])	Citée[β] dans monographie du CNRC	Conclusions	Commentaires
Njagi et al. (1980)	-épreuve sur l'induction des gènes létaux récessifs liés au sexe	Drosophila melanogaster	fénitrothion à 0,001% dans de l'eau déminéralisée dosé par la technique BASC	-	-	-aucun gène létal récessif n'a été induit	
Gopalan et Njagi (1979) (résumé seulement)	-examen des aberrations chromo-somiques	Vicia faba	fénitrothion	-	-	-le fénitrothion entraînait des effets mitostatiques aigus, la formation de noyaux pycnotiques et une condensation chromosomique prématurée chez Vicia faba	Résumé seulement
Njagi et Gopalan (1981)	-examen des aberrations chromo-somiques	Vicia faba	fénitrothion (50% IA; 100 mg.kg^{-1} pendant 120 min)	-	-	-inhibition mitotique, pycnose et condensation prématurée des chromosomes (comme ci-haut)	-aucune mention de témoin -les 12 chimiques testés ont donné les mêmes résultats que le fénitrothion -affirme que les effets sont liés à la dose sans fournir de données à l'appui

[α] Aucune participation d'IBT à notre connaissance.

[β] Les études examinées dans le document du CNRC (1976) ou présentées dans le document de CNRC (1977a) ont été citées textuellement et n'ont pas été réexaminées.

[γ] Salmonella typhimurium.

ANNEXE III.0

SOMMAIRE COMMERCIAL DES DIRECTIVES CONCERNANT LES EXIGENCES RELATIVES AUX DONNÉES TOXICOLOGIQUES SUR LES PESTICIDES

Agriculture Canada

FOOD PRODUCTION AND INSPECTION BRANCH / DIRECTION GÉNÉRALE, PRODUCTION ET INSPECTION DES ALIMENTS	DATE le 30 octobre 1981	R-1-211
	DIVISION DES PESTICIDES	

CIRCULAIRE AUX TITULAIRES D'ENREGISTREMENT

Objet: Directives concernant les exigences relatives aux données toxicologiques sur les pesticides

Le but de la présente circulaire est de recueillir les commentaires sur le projet de directives relatives à la toxicologie des pesticides, auprès des titulaires et auprès d'autres groupes et organismes intéressés.

La nécessité de directives précises concernant les données toxicologiques à fournir lors de l'enregistrement de pesticides s'est fait sentir à plusieurs reprises dans divers milieux, y compris chez les organismes provinciaux de réglementation et chez des fabricants de pesticides. Depuis plusieurs mois, la Division des pesticides du ministère de l'Agriculture travaille en collaboration avec la Direction générale de la protection de la santé du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, en vue d'élaborer un projet de directives reflétant le type d'essais généralement nécessaires pour déterminer la toxicité d'un pesticide et pour évaluer ses dangers possibles pour l'homme.

Les directives ci-jointes sont le fruit d'une étude féconde effectuée par divers fonctionnaires des ministères provinciaux de la Santé et par des représentants de l'industrie de fabrication de pesticides.

A notre avis, ces directives représentent un important progrès car elles permettent d'identifier clairement et nettement, pour ceux chargés d'élaborer les règlements, les fabricants de pesticides et le grand public, les principales données nécessaires à fournir lors d'une demande d'enregistrement. Cependant nous souhaiterions que notre consultation, quoique vaste, ne restreigne pas vos commentaires. Pour cette raison, la présente circulaire devrait permettre de recueillir des données des plus variées auprès de tous les secteurs de l'industrie de fabrication des pesticides ainsi qu'auprès d'autres groupes ou organismes qui s'intéressent à ce domaine.

Nous vous saurions gré de nous soumettre vos commentaires au plus tard le 15 decembre 1981.

S.W. Ormrod
Directeur
Division des pesticides

Distribution: KP, PP, PW, PX, tous titulaires d'enregistrement.

0690-55.3 (2/80)

DIRECTION GENERALE DE LA PROTECTION DE LA SANTE

DIRECTIVES CONCERNANT LES EXIGENCES RELATIVES AUX DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR LES PESTICIDES

1. Résumé

Le mandat de la Direction générale de la protection de la santé concernant l'innocuité des pesticides comporte l'évaluation des dangers pour la santé que représentent la présence de résidus dans les aliments, ainsi qu'une exposition professionnelle ou une exposition fortuite, à la suite des nouveaux usages proposés et des usages existants des pesticides.

En ce qui concerne les résidus de pesticides dans les aliments, la Direction générale de la protection de la santé est responsable de l'application des Règlements des aliments et drogues. Ainsi, tout pesticide utilisé sur des aliments ou susceptible de contaminer des aliments doit faire l'objet d'une évaluation par la Direction des aliments en vue de déterminer la nature, la concentration et la toxicité de tels résidus et d'établir les concentrations limites des résidus pouvant s'avérer nécessaires en vertu des Règlements des aliments et drogues.

En cas d'une exposition professionnelle ou fortuite susceptible d'être dangereuse pour la santé, la Direction générale de la protection de la santé en informe d'autres organismes, notamment le ministère de l'Agriculture qui est responsable de l'application de la Loi sur les produits antiparasitaires. Tout pesticide vendu ou employé au Canada doit faire l'objet d'une évaluation par la Direction de l'hygiène du milieu en vue de déterminer les dangers possibles pour des personnes exposées professionnellement ou par inadvertance.

En vue d'évaluer de nouveaux pesticides, de considérer de nouveaux usages de pesticides existants et de ré-évaluer les pesticides actuellement employés, la Direction des aliments et la Direction de l'hygiène du milieu ont besoin de très nombreuses données. Les directives ci-jointes relatives aux données toxicologiques sur les pesticides ont été élaborées dans le but d'aider les personnes désireuses de faire une demande d'enregistrement, à choisir le type d'essai de toxicité leur permettant d'évaluer les dangers du pesticide. Il y a toutefois lieu de remarquer que, selon la Direction générale de la protection de la santé, le demandeur doit démontrer l'innocuité du pesticide qu'il désire utiliser ou vendre au Canada. Il lui incombe aussi de discuter des exigences détaillées applicables aux produits chimiques spécifiques, avec des agents de la Direction générale de la protection de la santé.

../2

Les présentes directives ne doivent pas être interprétées comme des exigences rigides, mais plutôt comme un ensemble d'essais utilisables généralement pour déterminer la toxicité d'un produit chimique et ses dangers possibles pour l'homme. Il est concevable que certains essais et certaines espèces mentionnés ne soient pas justifiés pour certains produits; la Direction générale de la protection de la santé se réserve le droit d'exiger, au besoin, l'exécution d'études de toxicité supplémentaires.

Les présentes directives ne donnent pas de détails précis sur les modes opératoires, et les demandeurs doivent consulter les protocoles mis au point et publiés par différents organismes, dont la Direction générale de la protection de la santé, du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, l'Environmental Protection Agency des E.-U., l'Organisation mondiale de la Santé, le Centre International de Recherche sur le Cancer et l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE).

2. Organisation des données

La circulaire à la profession T-1-212, datée du 8 septembre 1980 et publiée par Agriculture Canada, expose globalement la façon de présenter toutes les données accompagnant les demandes ainsi que les personnes/organismes à qui il faut en faire parvenir un exemplaire. Il y a lieu de remarquer que la Direction générale de la protection de la santé exige des données sur tous les aspects exposés dans la circulaire T-1-212, sauf celles sur l'efficacité, même si ces directives n'ont trait qu'aux données toxicologiques.

3. Produit à l'essai

Dans la plupart des cas, le produit à l'essai sera la qualité technique de la matière active produite au cours du procédé de fabrication normal. Dans certains cas, on peut exiger l'analyse d'une qualité analytiquement pure de la matière active, d'un constituant inerte de la préparation, d'un contaminant ou d'une impureté, d'un métabolite ou d'un produit de dégradation ou de toute autre combinaison de ces derniers.

4. Etudes de toxicité aiguë

La plupart de ces études définissent la dose et l'étendue de concentrations pour lesquelles l'administration du pesticide, en une seule fois ou en plusieurs fois dans une période de 24 heures ou moins, s'avère létale. Les données provenant de ces études, ainsi que les résultats obtenus lors d'études portant sur l'irritation cutanée et oculaire et sur la sensibilisation cutanée servent à identifier la toxicité relative du produit à

../3

des fins de classification et d'étiquetage. On peut également obtenir des données préliminaires sur les effets toxiques spécifiques et sur le mode d'action du produit. Il est souhaitable, dans les cas pertinents, de déterminer les concentrations sans effet (CSE), car ces dernières permettent d'estimer les dangers possibles d'une exposition aiguë.

5. Etudes à court terme

De telles études déterminent la toxicité possible du pesticide par l'administration répétée de doses durant moins de un sixième (1/6e) de la durée de vie prévue des espèces a l'essai. Les données obtenues permettent de résoudre des problèmes tels que les risques d'effets cumulatifs, la variation de la sensibilité de l'espèce et l'identification d'effets sur des organes spécifiques. Elles servent également de référence pour choisir les doses à utiliser lors d'études chroniques.

Des doses buccales de 90 jours ont été fréquemment administrées; c'est pourquoi on propose que de telles études soient effectuées seulement à des fins de comparaison avec le produit technique. Toutefois, en vue d'évaluer les dangers possibles d'un produit par exposition professionnelle ou fortuite, il y a lieu d'effectuer des études subchroniques par voie cutanée ou respiratoire avec le produit de qualité technique et la préparation. La durée de ces études et la voie d'exposition appropriée doivent être déterminées après l'évaluation des résultats des études pharmacocinétiques.

6. Etudes à long terme

Ces études fournissent des données sur la dose maximale ne produisant aucun dommage décelable chez des animaux après l'administration du produit pendant une grande partie de la durée de vie prévue et révélant des effets dont les études de toxicité à court terme ne laissaient nullement prévoir l'existence.

En l'absence d'indications contraires émanant d'autres études, les études à long terme doivent être effectuées avec le produit technique normal administré par la voie habituellement utilisée lors de l'essai spécifique.

ETUDES PARTICULIERES

(i) Etudes pharmacocinétiques:

Une bonne compréhension des phénomènes pharmacocinétiques permettra de mieux choisir les voies d'exposition appropriées, les doses à

../4

administrer et les essais réels à effectuer sur un produit et permettra aussi de mieux évaluer les dangers possibles du produit pour l'homme.

(ii) Pouvoir mutagène:

Ces essais sont essentiellement utilisés pour dépister le pouvoir carcinogène d'un produit. Nous sommes conscients de leurs limitations, mais nous estimons qu'ils peuvent fournir des données intéressantes pouvant, avec les résultats obtenus lors d'expériences portant sur des animaux entiers, donner des indications préliminaires quant au pouvoir carcinogène d'un produit.

(iii) Produits de dégradation:

Des études de toxicité portant sur les produits de la dégradation métabolique et environnementale peuvent s'avérer nécessaires pour évaluer les dangers possibles pour l'homme d'une exposition professionnelle ou fortuite à de tels produits chimiques dans les aliments et dans les zones traitées.

(iv) Pouvoir tératogène:

Ces études permettent d'obtenir des données sur le potentiel qu'ont les pesticides de produire ou d'altérer la fréquence des malformations congénitales.

(v) Etudes sur la reproduction:

Ces études permettent d'obtenir des renseignements sur le potentiel qu'ont les pesticides sur les capacités reproductives de la génération paternelle depuis l'accouplement jusqu'à la lactation et de la progéniture depuis la conception jusqu'à la lactation et l'accouplement. Ces études doivent être conduites sur deux portées provenant de chacune des deux générations.

(vi) Exposition:

De telles études ne doivent être effectuées qu'après avoir établi avec certitude que la personne chargée de l'application ne court aucun risque indu; elles pourraient par exemple coïncider avec des essais d'efficacité in situ. De telles études seront utilisées pour déterminer l'importance de la marge de sécurité dans des conditions d'utilisation; des modes opératoires appropriés seront ensuite établis après consultation.

../5

DIRECTIVES RELATIVES AUX DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR LES PESTICIDES

	Produit technique	Préparation	Espèce proposée	Sexe	Observations
Etude de toxicité aiguë (y compris de la concentration sans effet si applicable)	DL_{50} buccale	DL_{50} buccale	Rat et chien	M et F	
	DL_{50} cutanée	DL_{50} cutanée	Lapin ou rat	M et F	
	CL_{50} respiratoire	CL_{50} respiratoire	Rat	M et F	
	Irritation cutanée primaire	Irritation cutanée primaire	Lapin	M ou F	
	Irritation oculaire primaire	Irritation oculaire primaire	Lapin	M ou F	Si nécessaire
	Sensibilisation cutanée	Sensibilisation cutanée	Cobaye ou lapin	M	
	Neurotoxicité retardée		Poulet	F	pour inhibiteur de la cholinestérase
	Antidotes				

DIRECTIVES RELATIVES AUX DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR LES PESTICIDES

	Produit technique	Préparation	Espèce proposée	Sexe	Observations
Etudes à court terme	Voie buccale pendant 90 jours, suivi d'études de récupération		Rat et chien	M et F	
	Buccale, 12 mois		Chien	M et F	Peut être combinée avec l'étude de 90 jours, chien
	Voie cutanée pendant 90 jours, suivi d'études de récupération	Cutanée (21 jours)	Lapin ou rat	M et F	
	Voie respiratoire pendant 90 jours, suivi d'études de récupération	Respiratoire (21 jours)	Rat	M et F	
	Neurotoxicité dans le cas de résultats positifs lors des essais de toxicité aiguë		Poulet ou mammifères	F M et F	

DIRECTIVES RELATIVES AUX DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR LES PESTICIDES

	Produit technique	Espèce proposée	Sexe	Observations
Etudes à long terme	Ingestion chronique	Rat	M et F	Les études peuvent être combinées
	Pouvoir oncogène	Rat	M et F	
	Pouvoir oncogène	Souris	M et F	

DIRECTIVES RELATIVES AUX DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR LES PESTICIDES

	Produit technique	Préparation	Espèce proposée/ sexe	Observations
Etudes particulières*	Etudes pharmaco-cinétiques (absorption, distribution, excrétion et métabolisme)		Appropriée à la voie d'exposition utilisée	Détails à examiner
	Pouvoir mutagène in vitro 1) Mutation ponctuelle - microbienne - chez des mammifères			Les résultats positifs peuvent indiquer qu'il s'agissait d'études in vivo
	2) Aberrations chromosomiques			
	3) Réparation de l'ADN	Etudes d'exposition		Effectuées en même temps que les essais sur l'efficacité
	Pouvoir tératogène	2 parmi: rat souris hamster lapin		
	Reproduction sur plusieurs générations	Une des espèces utilisées pour l'étude du pouvoir tératogène, de préférence le rat		2 générations, 4 portées au minimum

*Des études de toxicité subaiguë et chronique sur les produits de dégradation environnementale peuvent s'avérer nécessaires, selon les quantités et l'importance (par. ex. métabolites végétaux d'importance non présents dans les études de la dégradation métabolique chez les animaux).

ANNEXE IV.0

RÉSUMÉ DES ÉVALUATIONS SUR LE FÉNITROTHION FOURNI PAR SANTÉ ET BIEN-ÊTRE SOCIAL CANADA

RÉSUMÉ DES ÉVALUATIONS

DATE: le 3 août, 1982

CLASSEMENT: N'est plus une source de préoccupation en ce qui a trait à l'affaire IBT

COMPOSÉ: FÉNITROTHION (Folithion, Novathion, Sumithion)

ÉTUDE D'IBT N°	TYPE D'ÉTUDE	ESPÈCE	RÉSULTATS DE LA VÉRIFICATION	ÉTUDES DE REMPLACEMENT/ DE SUBSTITUTION
8580-09445	42 jours, neurotoxicité retardée	poulet	invalide	Étude de remplacement présentée
601-04051	irritation des yeux	lapin	invalide	Étude de remplacement présentée
C 9997	90 hours, voie orale	chien	invalide	Étude de substitution disponible
C 1667	12 mois, voie orale, cholinestérase	chien	invalide	Étude de substitution disponible
F 9999	3 mois, voie orale, cholinestérase	humain	invalide	Étude de substitution disponsible
J 9992	DL_{50} par voie orale	canard	invalide	Étude de substitution disponsible
J 9995	tératologique (étude pilote)	lapin	invalide	Étude de substitution disponsible
621-07168	2 ans, par voie orale	singe	valide	
651-09998	2 ans, par voie orale	chien	valide	
J 9996	tératologique	lapin	valide	
651-04052	reproduction, une génération	caille	valide	
651-04052	reproduction, une génération	canard	valide	

RÉSUMÉ DES ÉVALUATIONS

DATE: le 3 août, 1982

CLASSEMENT: N'est plus une source de préoccupation en ce qui a trait à l'affaire IBT

COMPOSÉ: FÉNITROTHION (Folithion, Novathion, Sumithion) (suite)

ÉTUDE D'IBT N°	TYPE D'ÉTUDE	ESPÈCE	RÉSULTATS DE LA VÉRIFICATION	ÉTUDES DE REMPLACEMENT/ DE SUBSTITUTION
J 100	DL_{50}, par voie orale	chien	valide	
J 101	DL_{50}, par voie orale	chien	valide	
J 102	DL_{50}, par voie orale	canard	valide	
J 103	DL_{50}, par voie orale	faisan	valide	
J 104	DL_{50}, par voie orale	canard	valide	
J 105	DL_{50}, par voie orale	faisan	valide	
J 9993	DL_{50}, par voie orale	faisan	valide	
J 9994	DL_{50}, par voie orale	chien	valide	

Note: Il existe sur le fénitrothion une base de données appropriées qui n'a aucun lien avec IBT (voir la publication du CNRC n° 16074).

ÉTUDES DE REMPLACEMENTS OU DE SUBSTITUTION SUR LE FÉNITROTHION (SUMITHION) POUR REMPLACER LES ÉTUDES INVALIDES D'IBT

ÉTUDE IBT N°	TYPE D'ÉTUDE	ESPÈCES	ÉTUDE(S) DE REMPLACEMENT/ DE SUBSTITUTION	Commentaires
3580-09445	Neurotoxicité	Poulet	(a) Sumitomo Chemical Co., Ltd. (Osaka, Japon); Rapport n° HT-60-0026 (août 1979) (b) Sumitomo Chemical Co., Ltd. (Osaka, Japon); Rapport n° HT-70-0200 (février 1977) (c) Kadota, T., Okuno, Y. et Miyamoto, J. dans Botyu-Kagaku (Sc. Pest. Contr.) 40, 49-53, 1975 (d) Toxicology Research Unit (Carshalton) Rapport OMS 43-S5660 (1962) (e) Toxikologisches Und Gewerbe-hygienisches Laboratorium (Allemagne) Rapport n° S5660 (1962)	

Titres: IBT n° 8580-09445: ("Neurotoxicity Study with Sumithion in Chickens", le 2 novembre 1976)

Études de remplacement/de substitution:

(a) "Acute Oral Toxicity and Delayed Neurotoxicity of Sumithion in Hens", Rapport n° HT-60-0026, août 1976.

(b) "Delayed Neurotoxicity Study with Sumithion in Hens", Rapport n° HT-70-0200, le 22 février 1977.

(c) "Acute Oral and Delayed Neurotoxicity of 5 Organophosphorus Compounds, Salithion, Cyanox, Surecide, Sumithion et Sumioxon in Adult Hens", publié dans Botyu-Kagaku, 40, 49-53, 1975) - Pour un résumé, voir série de rapports techniques de l'OMS, 1977. Voir FAO/WHO 1977.

(d) "Tests for Neurotoxic Effect in Hens", Mammalian Toxicity Report OMS 43-S5660 (1962) - Pour un résumé, voir série de rapports techniques de l'OMS, 1969. Voir FAO/WHO 1970.

(e) Rapport inédit sur l'effet neurotoxique du fénitrothion chez les poules - Pour un résumé, voir série de rapports techniques de l'OMS, 1969. Voir FAO/WHO 1970.

ÉTUDE IBT N°	TYPE D'ÉTUDE	ESPÈCES	ÉTUDE(S) DE REMPLACEMENT/ DE SUBSTITUTION	Commentaires
601-04051	Irritation des yeux	lapin	(a) Sumitomo Chemical Co., Ltd. (Osaka, Japon) Rapport n° HT-10-0201 (mars 1981) (b) Sumitomo Chemical Co., Ltd. (Osaka, Japon) Rapport n° (?) ST-1-3	

Titres: IBT n° 601-04051: "Eye Irritation Tests with Sumithion in Albino Rabbits", le 31 octobre 1973

Étude de remplacement/de substitution: (a) "Primary Eye and Skin Irritation Tests of Sumithion Technical in Rabbits", rapport n° HT-10-0201, le 31 mars 1981.

(b) On n'a pas pu se procurer le titre du rapport (Étude revue par DGPS 3 avril 1973).

J 9992	Effet aigu, par voie orale	canard	Il n'a pas été jugé nécessaire de remplacer cette étude - voir commentaires	Il n'existe pas d'études de remplacement/substitution sur les canards en soi; par contre, il existe toute une série d'études réalisées avec d'autres espèces d'oiseaux, notamment la caille du Japon, les faisans et les poulets - voir Kodota et Miyamoto, Botyu-Kagaku (Sci. Pest. Control) 40, 54-58, 1975 (résumé présenté dans la série des rapports techniques de l'OMS 1977)

Titres: IBT n° J 9992: "Acute Oral Toxicity Study with Sumithion Technical in Mallard Ducks", le 17 août 1971.

ÉTUDE IBT N°	TYPE D'ÉTUDE	ESPÈCES	ÉTUDE(S) DE REMPLACEMENT/ DE SUBSTITUTION	Commentaires
F 9999	Cholinestérase	Humain	(a) Vandekar, M., dans le bulletin de l'OMS, 33, 107-15, 1965 (b) Wilford et al. dans le document de travail de l'OMS 65/Tox/1 (1965) (c) Mosal et Hladka dans Internal. Arch. Gewerbepath. 25, 28-38, 1968	Ces rapports résument les observations découlant d'essais sur le terrain à la fois sur l'exposition professionnelle et sur l'exposition passive ainsi que sur les effets sur l'activité de la cholinestérase du sang. Résumé des données publié dans la Sér. Rapp. Tech. de l'OMS 1969. Autre étude sur les humains (titre et source du rapport non indiqués) revue par la DGPS, 25 septembre 1968.

Titres: IBT n° F9999: "A Study on the effects of Sumithion on Plasma and Erythrocyte Cholinesterase Activity in Human Subjects During Subacute Oral Administration", 30 mars 1972.

Études, de remplacement/ de substitution: (a) "Observations on the Toxicity of Carbaryl, Folithion and 3-Isopropylphenyl N-Methylcarbamate in a Village-Scale Trial in Southern Nigeria"
(b) "Toxicological Observations During Large Scale Field Trials of OMS-43 in Northern Nigeria"
(c) "Determination of the Exposure to Fenitrothion on the Basis of the Excretion of P-nitro-m-cresol by the Urine of Persons Tested"

J 9995	Tératologie (pilote)	Lapin	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (Northbrook, Il) Rapport n° J-9996 (décembre 1971)	IBT n° J-9996, jugée valide, peut servir de substitut

Titres: IBT n° J9995: on n'a pas pu se procurer le titre du rapport.

Étude de remplacement/ de substitution: "Teratogenic Study with Sumithion Technical in Albino Rabbits", IBT n° J-9996, le 15 décembre 1971.

C-9997	Subchronique (90 jours) par voie orale	Chien	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (Northbrook, Il) Rapport n° 651-09998 (octobre 1973)	IBT n° 651-09998, jugée valide, peut servir de substitut

Titres: IBT n° C-9997: "90-day Subacute Oral Toxicity Study with Sumithion Technical in Beagle Dogs, 10 février 1972.

Étude de remplacement/ de substitution: "Two-Year Chronic Oral Toxicity Study with Sumithion Technical Grade in Beagle Dogs", IBT n° 651-09998, 12 octobre 1973.

ÉTUDE IBT N°	TYPE D'ÉTUDE	ESPÈCES	ÉTUDE(S) DE REMPLACEMENT/ DE SUBSTITUTION	Commentaires
C 1667	un an, voie orale, cholinestérase	Chien	Voir commentaires	Le parrain a accepté d'effectuer une étude de remplacement (voir correspondance de A. Okumura, Sumitomo, à W.P. McKinley, datée du 22 juin 1981). En attendant les nouvelles données, IBT n° 651-09998 (voir ci-haut) peut servir de substitut.

Titre: IBT n° C1667: One-Year Chronic Oral Toxicity of Sumithion Technical on Cholinesterase Activity in Beagle Dogs, 23 juillet 1973.

REFERENCES

Altman, P.L. and Dittmer, D.S. 1974. Biology Data Book. 2nd Ed. Volume III. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., Bethesda, Maryland.

Benes, V. and Sram, R.J. 1969. Mutagenic activity of some pesticides in Drosophila melanogaster. Indust. Med. 38(12): 50-52. Cité dans CNRC (1976).

Benes, V., Sram, R.J. and Tuscany, R. 1973. Testing of mutagenicity of fenitrothione. Mutat. Res. 21(1): 23-24. (Resumé seulement.) Cité dans CNRC (1976).

Benes, V., Sram, R.J. and Tuscany, R. 1975. Fenitrothion. I. Study of mutagenic activity in rats. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 19(2): 163-172.

Bioresearch Laboratories Ltd. 1982a. Acute oral toxicity study in albino rats administered test article fenitrothion formulation (with: 1) Cyclosol 63 and Triton X114; 2) Cyclosol 63 and Triton X100; 3) Triton X114 and; 4) Triton X100). Project Nos. 50322, 50321, 50273, 50272. Report to Forest Protection Ltd., New Brunswick.

Bioresearch Laboratories Ltd. 1982b. Acute dermal toxicity study in albino rabbits administered test article fenitrothion formulation (with: 1) Cyclosol 63 and Triton X114; 2) Cyclosol 63 and Triton X100; 3) Triton X114 and; 4) Triton X100). Project Nos. 50328, 50327, 50285, 50284. Report to Forest Protection Ltd., New Brunswick.

Bioresearch Laboratories Ltd. 1982c. Primary dermal irritation study in albino rabbits administered test article fenitrothion formulation (with: 1) Cyclosol 63 and Triton X114; 2) Cyclosol 63 and Triton X100; 3) Triton X114 and; 4) Triton X100). Project Nos. 50326, 50325, 50281, 50280. Report to Forest Protection Ltd., New Brunswick.

Bioresearch Laboratories Ltd. 1982d. Primary eye irritation study in albino rabbits administered test article fenitrothion formulation (with: 1) Cyclosol 63 and Triton X114; 2) Cyclosol 63 and Triton X100; 3) Triton X114 and; 4) Triton X100). Project Nos. 50324, 50323, 50334, 50333. Report to Forest Protection Ltd., New Brunswick.

Bioresearch Laboratories Ltd. 1982e. Dermal sensitization study in albino guinea pigs administered test article fenitrothion formulation (with: 1) Cyclosol 63 and Triton X114; 2) Cyclosol 63 and Triton X100; 3) Triton X114 and; 4) Triton X100). Project Nos. 50330, 50329, 50277, 50276. Report to Forest Protection Ltd., New Brunswick.

Bioresearch Laboratories Ltd. 1983. The acute toxicity of inhaled fenitrothion (with: 1) Triton X114 and Cyclosol 63; 2) Triton X100 and Cyclosol 63; 3) Triton X114 and; 4) Triton X100) in the albino rat. Project Nos. 81405, 81374, 81404, 81375. Report to Forest Protection Ltd., New Brunswick.

Braid, P.E. and Nix, M. 1968. Potentiation of toxicity of Sumithion by phosphamidon in the rat. Can. J. Physiol. Pharmacol. 46: 145-149. Cité dans FAO/WHO (1970).

Breckenridge, C., Pesant, M., Durham, H.D. and Ecobichon, D.J. 1982. A 30-day toxicity study of inhaled fenitrothion in the albino rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 62: 32-43.

Burtner, B.R., Kennedy, G.L. and Keplinger, M.L. 1974. Ninety-day subacute oral toxicity study, one-year oral cholinesterase activity study, and two-year chronic oral toxicity study with Sumithion technical in beagle dogs. Report by Industrial Biotest Laboratories Inc. to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan. Même rapport que Sumitomo (1975c).

Carshalton. 1962. WHO insecticide evaluation and testing programme-Stage I. Test for neurotoxic effects in hens. Mammalian toxicity report OMS 43-S5660. Toxicology Research Unit, Carshalton. Cité dans FAO/WHO (1970).

Carshalton. 1964. Mammalian toxicity - Summary. Toxicology Research Unit, Carshalton. OMS 43. Cité dans FAO/WHO (1970).

Chevalier, G., Bastié-Sigeac, I. and Côté, M.G. 1982. Morphological assessment of fenitrothion pulmonary toxicity in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 63: 91-104.

CNRC. 1976. Fénitrothion: effets de son utilisation sur l'état de l'environnement, et sa chimie. Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC n^{o} 14105. 164 pp.

CNRC. 1977a. Fénitrothion: effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers - situation actuelle. Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC n^{o} 16074. 20 pp.

CNRC. 1977b. Comptes rendus du symposium sur le fénitrothion: les effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers. Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC n^{o} 16073. 628 pp.

CNRC. 1983. Aminocarbe: effets de son utilisation sur la fôret et l'environnement. Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC n° 18980. 271 pp.

Cooper. 1966. Toxicity of Sumithion. Report by Cooper Technical Bureau to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan. Cité dans FAO/WHO (1970).

Crabbe, R.S. and Reid, J.D. 1980. Results from two models for the long-distance drift and dry deposition of an insecticide cloud onto a forest. AMS, APCA Second Joint Conference on Applications of Air Pollution Meteorology, New Orleans. March 24-27, 1980.

Crabbe, R., Krzymien, M., Elias, L. and Davie, S. 1980. New Brunswick spray operations: measurement of atmospheric fenitrothion concentrations near the spray area. National Research Council Canada. Report No. LTR-UA-56.

Degraeve, N., Gilot-Delhalle, J., Moutschen, J., Moutschen-Dahmen, M., Colizzi, A., Chollet, M. and Houbrechts, N. 1980. Comparison of the mutagenic activity of organophosphorus insecticides in mouse and in the yeast Schizosaccharomyces pombe. Mutat. Res. 74(3): 201-202. (Résumé seulement.)

Dubois, K.P. and Kinoshita, F. 1963. The acute toxicity of Bayer 41831 in combination with other anticholinesterase insecticides. Dept. of Pharmacology, University of Chicago. Cité dans FAO/WHO (1970).

Dubois, K.P. and Puchala, E. 1960. The acute toxicity and anticholinesterase action of Bayer 41831. Unpublished report from the Dept. of Pharmacology, University of Chicago. Cité dans FAO/WHO (1970).

Durham, H.D., Comeau, A.M., Cameron, P.H. and Ecobichon, D.J. 1982. Subacute toxicity in rats of orally administered fenitrothion alone and in a selected formulation. Toxicol. Appl. Pharmacol. 62: 455-464.

Ecobichon, D.J. 1983. Information supplied to the authors. McGill University, Montreal.

Ecobichon, D.J. and Zelt, D. 1979. The acute toxicity of fenitrothion in weanling rats and effects on tissue esterases and mono-oxygenases. Toxicology 13: 287-296.

Ecobichon, D.J., Ozere, R.L., Reid, E. and Crocker, J.F.S. 1977. Acute fenitrothion poisoning. Can. Med. Assoc. J. 116: 377-379.

Ecobichon, D.J., Comeau, A.M. and Cameron, P.H. 1980. Chronic toxicity of technical fenitrothion in male rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 56: 409-417.

EPA. 1983. Summary of the IBT Review Program, Office of Pesticide Programs. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

EPS. 1978. Environmental monitoring of the 1976 spruce budworm spray program in New Brunswick, Canada. Environmental Protection Service. Surveillance Report EPS-5-AR-78-3.

Eto, M. 1974. Organophosphorus pesticides: organic and biological chemistry. CRC Press, Inc., Cleveland, Ohio.

FAO/WHO. 1970. Toxicological studies. In 1969 Evaluations of some pesticide residues in food. Food and Agriculture Organization/World Health Organization.

FAO/WHO. 1977. Pesticide residues in food - 1977 evaluations. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. 10 Sup.

Fletcher, D., Jenkins, D.H. and Keplinger, M.L. 1974a. Toxicity and reproduction study with Sumithion in bobwhite quails. Report by Industrial Bio-test Laboratories Inc. to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan. IBT No. 651-04052.

Fletcher, D., Jenkins, D.H. and Keplinger, M.L. 1974b. Toxicity and reproduction study with Sumithion in mallard ducks. Report by Industrial Bio-test Laboratories Inc. to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan. IBT No. 651-04052.

Fukami, Y. 1976. Ocular injuries to rats in experimental intoxication by an organophosphorus pesticide, fenitrothion. Rinsho Ganka 30(7): 841-848. (Résumé anglais dans Pest. Abstr. 76: 863.)

Fullerton, P.M. and Barnes, J.M. 1966. Peripheral neuropathy in rats produced by acrylamide. Br. J. Ind. Med. 23: 210-221.

Gaines, T.B. 1969. Acute toxicity of pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol. 14: 515-34. Cité dans FAO/WHO (1970).

Gopalan, H.N.B. and Njagi, G.D.E. 1979. Cytogenetic studies in Vicia faba with some insecticides, fungicides and herbicides. Environ. Mutag. 1(2): 141-142. (Résumé seulement.)

Hartling, L. 1983. A preliminary report on the 1983 foliage protection program against the spruce budworm in New Brunswick. New Brunswick Dept. of Natural Resources. Reported to the Forest Pest Control Forum, Ottawa.

Hayes, W.J. 1975. Toxicology of pesticides. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Maryland.

Hayes, W.J. 1982. Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland.

Hazelton Lab. 1974. Toxicology studies. Part III. Three-generation reproduction study in rats. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

Heath, R.G., Spann, J.W., Hill, E.F. and Kreitzer, J.F. 1972. Comparative dietary toxicities of pesticides to birds. U.S. Dept. Interior, Fish Wildl. Serv., Bur. Sport Fish. Wildl., Spec. Sci. Rep., Wildl. No. 152.

HWC. 1983. Information supplied to the authors. Health and Welfare Canada.

HWC. 1984. Information supplied to the authors. Health and Welfare Canada.

IBT. 1971a. Acute oral toxicity study of Sumioxon pure in beagle dogs. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J100. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971b. Acute oral toxicity study with p-nitro-meta-cresol in beagle dogs. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J101. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971c. Acute oral toxicity study with Sumioxon pure in mallard ducks. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J102. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971d. Acute oral toxicity study with Sumioxon pure in ringneck pheasants. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J103. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971e. Acute oral toxicity of p-nitro-meta-cresol in mallard ducks. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J104. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971f. Acute oral toxicity of p-nitro-meta-cresol in ringneck pheasants. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J105. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971g. Acute oral toxicity with Sumithion technical in mallard ducks. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J9992. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971h. Acute oral toxicity study of Sumithion technical crude in ringneck pheasants. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J9993. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971i. Acute oral toxicity study of Sumithion technical in beagle dogs. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J9994. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1971j. Toxicology studies. Part IV. Teratogenic study with Sumithion in albino rabbits. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. J9996. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1972. Toxicology studies. Part II. A study of the effects of Sumithion on plasma and erythrocyte cholinesterase activity in human subjects during subacute oral administration. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. F9999. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

IBT. 1978. Two-year chronic oral toxicity of Sumithion technical in cymologous monkeys. Industrial Bio-test Laboratories Inc. IBT No. 621-07168. Report to Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

ICRP. 1975. Report of the Task Group on Reference Man. International Commission on Radiological Protection No. 23. Pergamon Press, Oxford.

Johnson, J.C. Jr. and Bowman, M.C. 1972. Responses from cows fed diets containing fenthion or fenitrothion. J. Dairy Sci. 55: 777-782. Cité dans CNRC (1975).

Kadota, T. and Miyamoto, J. 1975. Acute and subacute toxicity of fenitrothion in Japanese quails. Bochu-Kagaku 40(2): 54-58.

Kadota, T., Kohda, H. and Miyamoto, J. 1975a. Subchronic toxicity studies of Sumithion, Sumioxon and p-nitrocresol in rats and 92-week feeding study of Sumithion with special reference to change of cholinesterase activity. Bochu Kagaku 40(2): 38-48.

Kadota, T., Okuno, Y. and Miyamoto, J. 1975b. Acute oral toxicity and delayed neurotoxicity of 5 organophosphorus compounds, Salithion, Cyanox, Surecide, Fenitrothion and Fenitrooxon in adult hens. Bochu Kagaku 40(2): 49-53.

Keith, J.O. and Mulla, T.S. 1966. Relative toxicity of five organophosphorus mosquito larvicides to mallard ducks. J. Wildl. Manag. 30: 553-563.

Kimmerle, G. 1962. Toxikologische Untersuchungen mit dem Wirkstoff S5660. Unpublished report from Toxikolisches und Gewerbehygienisches Laboratorium. Cité dans FAO/WHO (1970).

Klimmer, O.R. 1961. Opinion on the toxicity of the compound "S5660" of Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen. Pharmakologisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universitat, Bonn. Report to Farbenfabriken Bayer AG. Cité dans FAO/WHO (1970).

Kohli, J.D., Hansan, M.Z. and Gupta, B.N. 1974. Dermal absorption of fenitrothion in rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 11: 285-290. Cité dans CNRC (1975).

Lehotzky, K. and Ungvary, G. 1976. Experimental data on the neurotoxicity of fenitrothion. Acta Pharmacol. Toxicol. 39: 374-382.

Leuck, D.B., Johnson, J.C. Jr., Bowman, M.C., Knox, F.E. and Beroza, M. 1971. Fenitrothion residues in corn silage and their effects on dairy cows. J. Econ. Entomol. 64: 1394-1399. Cité dans CNRC (1976).

McCarthy, T.F. 1976. Monitoring health and safety of pesticide workers in forest spraying. In Proceedings of a Symposium on Operational Safety and Environmental Safety. National Research Council of Canada. AFA Technical Report No. 16.

Mitchell, M.F. and Roberts, J.R. 1984. A case study of the use of fenitrothion in New Brunswick. In Effects of pollutants at the ecosystem level. Edited by P.J. Sheehan, D.R. Miller, G.C. Butler and P. Boudreau. SCOPE, John Wiley and Sons Ltd.

Miyamoto, J. 1977. Long-term toxicological effects of fenitrothion in mammals including carcinogenicity and mutagenicity. In CNRC (1977a), pp. 459-496.

Miyamoto, J. and Suzuki, H. 1977. Mutagenicity screening of fenitrothion and its degradation products by Salmonella typhimurium. Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan. Cité dans CNRC (1977a).

Miyamoto, J., Sato, Y., Kadota, T. and Fujinami, A. 1963. Studies on the mode of action of organophosphorus compounds. Part II. Inhibition of mammalian cholinesterase in vivo following the administration of Sumithion and Methyl parathion. Agric. Biol. Chem. (Tokyo) 27: 669-76. Cité dans FAO/WHO (1970).

Miyamoto, J., Kohda, H. and Kadota, T. 1976. Dominant lethal studies with Sumithion in mice and rats. Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan.

Nishizawa, Y., Fujii, K., Kadota, T., Miyamoto, J. and Sakamoto, H. 1961. Studies on the organophosphorus insecticides. Part VII. Chemical and biological properties of new low toxic organophosphorus insecticide. O,O-Dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate. Agric. Biol. Chem. (Jpn) 25: 605-610. Cité dans FAO/WHO (1970).

Njagi, G.D.E. and Gopalan, H.N.B. 1981. Mutagenicity testing of herbicides, fungicides and insecticides. I. Chromosome aberrations in Vicia faba. Cytologia 46(1-2): 169-172.

Njagi, G.D.E., Oyolla, F., Hongo-Allego, P. and Gopalan, H.N.B. 1980. Mutagenicity testing of herbicides, fungicides and insecticides. III. Drosophila recessive sex-linked lethals. Bangladesh J. Zool. 8(1): 1-4.

Nosal, M. and Hladka, A. 1968. Determination of the exposure of fenitrothion (O,O-dimethyl-O/3-methyl-4-nitrophenyl/thiophosphate) on the basis of the excretion of p-nitro-m-cresol by the urine of the persons tested. Int. Gewerbepath. Gewerbehyg. 25: 28-38.

OECD. 1982. Good laboratory practise in the testing of chemicals. Final report of the group of experts on Good Laboratory Practise. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France.

Paul, B.S. and Vadlamudi, V.P. 1976. Teratogenic studies of fenitrothion on white leghorn chick embryos. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15(2): 223-229.

Ramakrishna, N. and Ramachandran, B.V. 1978. Malathion A and B esterases of mouse liver - III: In vivo effect of parathion and related PNP-containing insecticides on esterase inhibition and potentiation of malathion toxicity. Biochem. Pharmacol. 27(16): 2049-2054.

Rosival, L., Vargova, M., Szokolayova, J., Cerey, K., Hladka, A., Batora, V., Kovacicova, J. and Truchlik, S. 1976. Contribution to the toxic action of S-methyl fenitrothion. Pest. Biochem. Physiol. 6: 280-286.

Safe, S.H., Plugge, H., Chittim, B. and Crocker, J.F.S. 1977. Analysis of adjuvants used in formulations for the application of organophosphorous pesticides. In CNRC (1977a), pp. 51-76.

PUBLICATIONS

of the
du

Environmental Secretariat
Secrétariat de l'environnement

NRCC Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality
CNRC-Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement

NRCC No. / CNRC n°	
12678	Inventory of Pollution-Relevant Research in Canada. Interim Report, Vols. 1, 2. Etat de recherches sur la pollution au Canada. Rapport provisoire, Tomes 1, 2. 1972. 310 pp. $6.50. (Out of print - Edition épuisée)
14108	Inventory of Pollution-Relevant Research in Canada. Vols. 3, 4. Etat de recherches sur la pollution au Canada. Tomes 3, 4. 1975. 558 pp. $6.50.
12226	Environmental Fluoride (Special Report). 1971. 39 pp.
12226	Le fluor dans l'environnement. 1971. 41 pp.
13079	Detection and Inactivation of Enteroviruses in Water. 1973. 26 pp. $1.25.
13080	Problems and Selection of Topics for Compilation of Cause/Effect Data. 1973. 51 pp. $1.25.
13236	Détection et inactivation des entérovirus dans l'eau. 1973. 30 pp. $1.25.
13339	Problèmes et choix de thèmes en vue d'une compilation de données cause/effet. 1974. 45 pp. $1.25.
13501	The Effects of Pulp and Paper Wastes on Aquatic Life with Particular Attention to Fish and Bioassay Procedures for Assessment of Harmful Effects. 1973. 60 pp. $2.50.
13502	L'effet des déchets de pâtes et papier sur la vie aquatique. 1974. 75 pp. $2.50.
13566	A Criteria Digest on Radioactivity in the Environment. 1974. 53 pp. $1.50.
13567	Un résumé de critères sur la radioactivité dans l'environnement. 1974. 45 pp. $1.50.
13682	Lead in the Canadian Environment. 1973. 116 pp. $2.00. (Out of print - See NRCC 16736).
13683	Le plomb dans l'environnement canadien. 1973. 130 pp. $2.00. (Edition épuisée - voir CNRC 16737).
13684	Picloram: The Effects of Its Use as a Herbicide on Environmental Quality. 1974. 128 pp. $1.00.
13685	Piclorame: les effets de son utilisation comme herbicide sur l'état de l'environnement. 1974. 130 pp. $1.00.
13686	A Method of Monitoring Nationally for Possible Delayed Effects of Various Occupational Environments. 1974. 42 pp. $1.25.
13687	Une méthode de surveillance nationale des effets possibles, à long terme, du milieu professionnel sur la santé. 1974. 40 pp. $1.25.
13688	Environmental Cause/Effect Phenomena Relating to Technological Development in the Canadian Arctic. 1974. 125 pp. $2.00.
13689	Phénomènes environnementaux de cause à effet liés au progrès technique dans l'arctique. 1974. 128 pp. $2.00.
13690	The Application of the Phosphorus Loading Concept to Eutrophication Research. 1974. 42 pp. $1.25.
13691	Application du concept de la vitesse d'apport de phosphore par unité de surface à la recherche sur l'eutrophisation. 1974. 44 pp. $1.25.

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prepayées, au Service des

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

NRCC No.
CNRC n°

14094 Chlordane: Its Effects on Canadian Ecosystems and Its Chemistry. 1974. 189 pp. $1.00.

14095 Chlordane: ses effets sur les ecosystèmes canadiens et sa chimie. 1975. 192 pp. $1.00.

14096 Photochemical Air Pollution: Formation, Transport and Effects. 1975. 224 pp. $2.50.

14097 La pollution photochimique de l'air: sa formation, son transport et ses effets. 1976. 203 pp. $2.50.

14098 Endosulfan: Its Effects on Environmental Quality. 1975. 100 pp. $1.25.

14099 Endosulfan: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. 98 pp. $1.25.

14100 Waterborne Dissolved Oxygen Requirements and Criteria With Particular Emphasis on the Canadian Environment. 1975. 111 pp. $2.00.

14101 Exigences et critères relatifs à l'oxygène dissous dans l'eau, et leurs particularités à l'environnement canadien. 1976. 111 pp. $2.00.

14102 Methoxychlor: Its Effects on Environmental Quality. 1975. 164 pp. $2.00.

14103 Méthoxychlore: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. 161 pp. $2.00.

14104 Fenitrothion: The Effects of Its Use on Environmental Quality and Its Chemistry. 1975. 162 pp. $2.00.

14105 Fénitrothion: effets de son utilisation sur l'état de l'environnement, et sa chimie. 1976. 164 pp. $2.00.

14106 Arboviruses and Human Health in Canada. 1975. 35 pp. $1.25.

14107 Arbovirus pathogènes au Canada. 1976. 40 pp. $1.25.

14109 Waste Heat in the Aquatic Environment. 1975. 40 pp. $1.00.

14110 Pollution thermique de l'environnement aquatique. 1976. 68 pp. $1.00.

15015 Sulphur and Its Inorganic Derivatives in the Canadian Environment. 1977. 426 pp. $5.00.

15016 Le soufre et ses dérivés minéraux dans l'environnement canadien. 1978. 441 pp. $5.00.

15017 Effects of Chromium in the Canadian Environment. 1976. 168 pp. $2.00.

15018 Les effets du chrome dans l'environnement canadien. 1977. 162 pp. $2.00.

15019 The Effects of Alkali Halides in the Canadian Environment. 1977. 171 pp. $2.00.

15020 Les effets des halogénures alcalins dans l'environnement canadien. 1977. 171 pp. $2.00.

15021 The Effects of Petroleum Refinery Liquid Wastes on Aquatic Life, with Special Emphasis on the Canadian Environment. 1976. 77 pp. $2.00.

15022 Les effets des déchets liquides du raffinage du pétrole sur la vie aquatique, particulièrement dans l'environnement canadien. 1977. 86 pp. $2.00.

15023 NTA (Nitrilotriacetic Acid) - An Ecological Appraisal. 1976. 46 pp. $1.25.

15024 NTA (acide nitrilotriacétique) - une analyse écologique. 1977. 48 pp. $1.25.

15383 Effects of Noise on Man. 1976. 87 pp. $2.50.

15384 Les effets du bruit sur l'homme. 1977. 92 pp. $2.50.

15385 *Bacillus thuringiensis*: Its Effects on Environmental Quality. 1976. 133 pp. $2.00.

15386 *Bacillus thuringiensis*: ses effets sur l'état de l'environnement. 1977. 127 pp. $2.00.

15387 Medicare Data: Its Use in Defining the Effects of the Environment on Health. 1977. 164 pp. $2.50.

15388 Les statistiques de l'assurance-maladie et leur rôle dans la définition de l'influence de l'environnement sur la santé. 1978. 166 pp. $2.50.

NRCC No.
CNRC n°

15389 Fenitrothion: The Long Term Effects of Its Use in Forest Ecosystems - Current Status. 1977. 18 pp. $1.00.

16074 Fénitrothion: effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers - situation actuelle. 1977. 20 pp. $1.00.

15391 Effects of Arsenic in the Canadian Environment. 1978. 363 pp. $2.00.

15392 Les effets de l'arsenic sur l'environnement canadien. 1979. 415 pp. $2.00.

16073 Proceedings of a Symposium on Fenitrothion: The Long-Term Effects of Its Use in Forest Ecosystems. Comptes rendus du symposium sur le fénitrothion: les effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers. 1977. 628 pp. $10.00.

16075 Phenoxy Herbicides: Their Effects on Environmental Quality with Accompanying Scientific Criteria for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD). 1978. 440 pp. $2.00.

16076 Herbicides phénoxy - analyse de leurs effets sur l'état de l'environnement accompagnée de critères scientifiques à l'égard de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD). 1979. 452 pp. $2.00.

16077 Polychlorinated Biphenyls: Biological Criteria for an Assessment of Their Effects on Environmental Quality. 1978. 172 pp. $2.00.

16078 Polychlorobiphényles: critères biologiques pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. 1979. 208 pp. $2.00.

16079 Ecotoxicology of Chlorpyrifos. 1978. 314 pp. $2.00.

16080 Ecotoxicologie du chlorpyrifos. 1979. 250 pp. $2.00.

16081 Environmental Fluoride 1977. 1978. 152 pp. $2.00.

16082 Le fluorure dans l'environnement, 1977. 1979. 175 pp. $2.00.

16446 Effects of Ultraviolet Radiation on Man. 1978. 90 pp. $2.00.

16447 Les effets du rayonnement ultraviolet sur l'homme. 1979. 91 pp. $2.00.

16448 The Biological Effects of Radio-frequency and Microwave Radiation. 1979. 244 pp. $5.00.

16449 Effets biologiques des radiofréquences et des micro-ondes. 1980. 244 pp. $5.00.

16450 The Aqueous Chlorination of Organic Compounds: Chemical Reactivity and Effects on Environmental Quality. 1978. 136 pp. $2.00.

16451 Chloration en milieu aqueux de composés organiques: réactivité chimique et effets sur l'état de l'environnement. 1979. 149 pp. $2.00.

16452 Effects of Asbestos in the Canadian Environment. 1979. 185 pp. $3.00.

16453 Les effets de l'amiante dans l'environnement au Canada. 1980. 202 pp. $3.00.

16454 Copper in the Aquatic Environment: Chemistry, Distribution, and Toxicology. 1979. 227 pp. $3.00.

16455 Le cuivre dans l'environnement aquatique: chimie, répartition et toxicologie. 1980. 249 pp. $3.00.

16736 Effects of Lead in the Environment - 1978. Quantitative Aspects. 1979. 779 pp. $10.00.

16737 Effets du plomb dans l'environnement - 1978. Aspects quantitatifs. 1980. 853 pp. $5.00.

16738 Report of a Special Conference on Hearing Threshold Levels of "Isolated" Human Populations. Comptes rendus du symposium spécial sur les niveaux d'audition des populations humaines "isolées". 1978. 104 pp. $3.00.

16739 Effects of Mercury in the Canadian Environment. 1979. 290 pp. $3.00.

16742 Effets du mercure dans l'environnement au Canada. 1980. 292 pp. $3.00.

NRCC No.
CNRC n°

16740 Carbofuran: Criteria for Interpreting the Effects of Its Use on Environmental Quality. 1979. 191 pp. $2.00.

16741 Carbofurane: critères pour interpréter les effets de son utilisation sur l'état de l'environnement. 1980. 184 pp. $2.00.

16743 Effects of Cadmium in the Canadian Environment. 1979. 148 pp. $3.00.

16744 Les effets du cadmium dans l'environnement canadien. 1979. 150 pp. $3.00.

16745 Effects of Lead in the Canadian Environment - 1978. Executive Report.
Effets du plomb dans l'environnement canadien - 1978. Rapport administratif.
1979. 24 pp. $1.00.

17581 Water Hardness, Human Health, and the Importance of Magnesium. 1979. 119 pp. $3.00.

17582 Dureté de l'eau, santé et importance du magnésium. 1980. 123 pp. $3.00.

17583 Phthalate Esters in the Aquatic Environment. 1980. 108 pp. $3.00.

17584 Esters phtaliques dans l'environnement aquatique. 1981. 110 pp. $3.00.

17585 Executive Reports: Effects of Chromium, Alkali Halides, Arsenic, Asbestos, Mercury, and Cadmium in the Canadian Environment. 80 pp.
Rapports Administratifs: effets du chrome, des halogénures alcalins, de l'arsenic, de l'amiante, du mercure, et du cadmium sur l'environnement canadien. 92 pp.
1980. $3.00.

17586 A Case Study of a Spill of Industrial Chemicals - Polychlorinated Biphenyls and Chlorinated Benzenes. 1980. $5.00.

17587 Effects of Yellow Phosphorus in the Canadian Environment. 1981. 110 pp. $3.00.

17588 Effets du phosphore blanc sur l'environnement canadien. 1981. 112 pp. $3.00.

17589 Zinc in the Aquatic Environment: Chemistry, Distribution, and Toxicology. 1981. 145 pp. $3.00.

17590 Le zinc dans l'environnement aquatique: chimie, répartition et toxicologie. 1981. 152 pp. $3.00.

18128 Intestinal Parasites of Man in the Canadian Environment. 1980. 69 pp. $2.00.

18129 Les parasites intestinaux de l'homme dans l'environnement canadien. 1980. 70 pp. $2.00.

18130 The Ecological Consequences of Dredging and Dredge Spoil Disposal in Canadian Waters. 1982. 142 pp. $5.00.

18131 Les conséquences écologiques du dragage et de l'élimination des résidus du dragage dans les eaux canadiennes. 1983. 150 pp. $5.00.

18132 Effects of Vanadium in the Canadian Environment. 1980. 94 pp. $2.00.

18133 Effets du vanadium dans l'environnement canadien. 1981. 92 pp. $2.00.

18134 Radioactivity in the Canadian Environment. 1980. 129 pp. $3.00.

18135 La radioactivité dans l'environnement canadien. 1981. 133 pp. $3.00.

18156 The Report of the *ad hoc* Panel Convened by the National Research Council of Canada to Review the Spill of Polychlorinated Biphenyls at the Federal Pioneer Ltd. Site in Regina, Saskatchewan. 30 January 1980. 15 pp.

18467 Hydrogen Sulfide in the Atmospheric Environment: Scientific Criteria for Assessing its Effects on Environmental Quality. 1981. 196 pp. $5.00.

18468 Sulfure d'hydrogène dans l'environnement atmospherique: critères scientifiques pour évaluer ses effets sur la qualité de l'environnement. 1982. 204 pp. $5.00.

NRCC No.
CNRC n°

18469 Ethylenethiourea: Criteria for the Assessment of its Effects on Man. 1980. 149 pp. $3.00.

18470 Ethylène-thiourée: critères pour évaluer ses effets sur l'homme. 1981. 187 pp. $3.00.

18471 Pesticide-Pollinator Interactions. 1981. 190 pp. $5.00.

18472 Interactions entre pesticides et pollinisateurs. 1981. 223 pp. $5.00.

18473 Effects of Aerosols on Atmospheric Processes. 1982. 208 pp. $8.00.

18474 Effets des aérosols sur les processus atmosphériques. 1983. 230 pp. $8.00.

18475 Acidification in the Canadian Aquatic Environment: Scientific Criteria for Assessing the Effects of Acidic Deposition on Aquatic Ecosystems. 1981. 369 pp. $10.00.

18476 Acidification dans l'environnement aquatique au Canada: critères scientifiques pour évaluer les effets du dépôt acide sur les écosystèmes aquatiques. 1982. 377 pp. $10.00.

18564 Effects of Inhaled Particles on Human Health: Influence of Particle Size and Shape. 1982. 177 pp. $8.00.

18565 Effets sur la santé des particules absorbées par voie respiratoire: influence de leur taille et de leur forme. 1983. 195 pp. $8.00

18566 Thermal Effects Upon Fishes. 1982. 200 pp. $8.00.

18567 Effets de la pollution thermique sur les poissons. 1983. 210 pp. $8.00.

18568 Effects of Nickel in the Canadian Environment. 1981. 352 pp. $4.00.

18569 Effets du nickel sur l'environnement canadien. 1982. 347 pp. $4.00.

18570 A Screen for the Relative Persistence of Lipophilic Organic Chemicals in Aquatic Ecosystems - An Analysis of the Role of a Simple Computer Model in Screening.
I. A Simple Computer Model as a Screen for Persistence.
II. An Introduction to Process Analyses and Their Use in Preliminary Screens of Chemical Persistence.
1981. 302 pp. $8.00.

18571 Contrôle de la persistance relative de produits organiques lipophiles dans les écosystèmes aquatiques - analyse du rôle d'une simple simulation par ordinateur. 1982. 335 pp. $8.00.

18572 Effects of Propoxur on Environmental Quality with Particular Reference to its Use for Control of Biting Flies. 1982. 238 pp. $8.00.

18573 Les effets du propoxur sur la qualité de l'environnement, notamment quant à son emploi dans la lutte contre les insectes piqueurs. 1982. 253 pp. $8.00.

18574 Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins: Criteria for Their Effects on Man and his Environment. 1981. 251 pp. $8.00.

18575 Polychlorodibenzo-p-dioxines: critères relatifs à leurs effets sur l'homme et son environnement. 1982. 276 pp. $8.00.

18576 Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins: Limitations to the Current Analytical Techniques. 1981. 184 pp. $8.00.

18577 Polychlorodibenzo-p-dioxines: limites des méthodes analytiques actuelles. 1982. 186 pp. $8.00.

18578 Chlorinated Phenols: Criteria for Environmental Quality. 1982. 191 pp. $8.00.

18579 Chlorophénols: critères pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. 1982. 217 pp. $8.00.

18976 Farm Animal Manures in the Canadian Environment. 1983. 139 pp. $8.00

18977 L'effet du fumier dans l'environnement canadien. 1983. 145 pp.

18978 Workshop on the Combined Effects of Xenobiotics.
Atelier sur les effets combinés des xenobiotiques.
1982. 253 pp. $8.00.

NRCC No.
CNRC n°

18979 Aminocarb: The Effects of its Use on the Forest and the Human Environment. 1982. 253 pp. $8.00.

18980 Aminocarbe: effets de son utilisation sur la forêt et l'environnement. 1983. 271 pp. $8.00

18981 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Aquatic Environment: Formation, Sources, Fate and Effects on Aquatic Biota. 1983. 209 pp. $8.00

18982 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques dans le milieu aquatique: formation, sources, devenir et effets sur le biote aquatique. 1984. 218 pp. $8.00

18983 The Need for New Directions in Toxicological Funding.
Le besoin d'une nouvelle politique en ce qui concerne les subventions dans le domaine toxicologique.
1982. 11 pp. $2.00.

19244 Ultrasound: Characteristics and Biological Action. 1981. 284 pp. $8.00.

19245 Les ultrasons: caractéristiques et action biologique. 1982. 284 pp. $8.00.

19246 The Effects of Cyanides on Aquatic Organisms with Emphasis upon Freshwater Fishes. 1982.
139 pp. $5.00.

19247 Effets des cyanures sur les organismes aquatiques, notamment sur les poissons d'eau douce.
1983. 144 pp. $5.00.

19248 Biting Flies in Canada: Health Effects and Economic Consequences. 1982. 157 pp. $5.00.

19249 Insectes piqueurs au Canada: effets sur la santé et conséquences économiques. 1983. 169 pp.
$5.00.

19250 Radioactivity in the Canadian Aquatic Environment. 1983. 292 pp. $8.00

19251 La radioactivité dans l'environnement aquatique au Canada. 1983. 292 pp. $8.00

19252 Data Sheets on Selected Toxic Elements. 1982. 61 pp. $5.00.

19253 Fiches de données sur certains éléments toxiques. 1983. 48 pp. $5.00

20640 Cold: Special Aspects in the Canadian North. 1983. 33 pp. $3.00.

20641 Aspects particuliers du froid dans le nord canadien. 1983. 33 pp. $3.00

20642 Proceedings of a Symposium on Monitoring and Assessment of Airborne Pollutants with Special Emphasis on Long-range Transport and Deposition of Acidic Materials *and* Workshop on Air and Precipitation Monitoring Networks.
Comptes rendus du symposium sur la surveillance et l'évaluation des polluants en suspension dans l'air et notamment sur le transport à grande distance et le dépôt de substances acides *et* Atelier sur les réseaux de surveillance de l'air et des précipitations.
1983. 502 pp. $8.00.

20643 Interactions of Selenium. 1983. 85 pp. $5.00

20644 Interactions du sélénium avec d'autres éléments. 1983. 85 pp. $5.00

20645 Impact Assessments in Lotic Environments - Methoxychlor. 1983. 130 pp. $5.00

20646 Evaluation des effets du méthoxychlore dans les milieux lotiques. 1984. 144 pp. $5.00

20647 2,4-D: Some Current Issues. 1983. 99 pp. $5.00

20648 2,4-D: quelques questions actuelles. 1984. 106 pp. $5.00

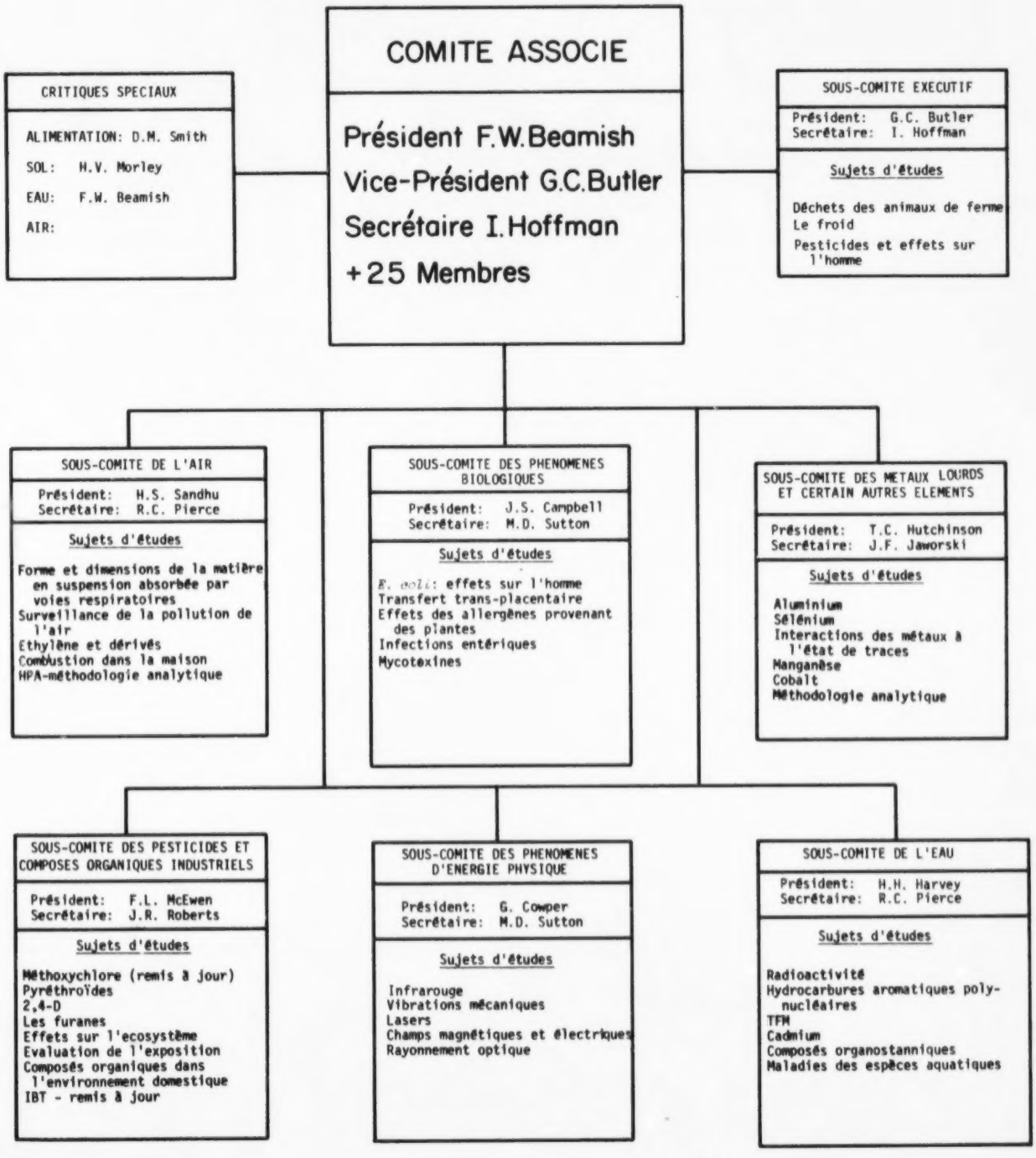
22492 Post "IBT" Assessment of Critical Laboratory Studies on the Mammalian and Avian Toxicology of Fenitrothion. 1984. 110 pp. $5.00

22846 Polychlorinated Dibenzofurans: Criteria for Their Effects on Humans and the Environment.
1984. 243 pp. $8.00

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prepayées, au Service des

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

ORGANIGRAMME

COMITE ASSOCIE SUR LES CRITERES SCIENTIFIQUES CONCERNANT L'ETAT DE L'ENVIRONNEMENT